

Randomisierte und placebokontrollierte
Magensekretionsstudien mit Tiotidin sowie
Sekretin und Somatostatin beim Menschen

Rudolf Mühlbauer

Diss. München
1984



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548306_0038

Aus der Medizinischen Klinik Innenstadt der Universität
München

Direktor: Prof. Dr. E. Buchborn

RANDOMISIERTE UND PLACEBOKONTROLLIERTE
MAGENSEKRETIONSSTUDIEN MIT TIOTIDIN SOWIE
SEKRETIN UND SOMATOSTATIN BEIM MENSCHEN

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Rudolf Mühlbauer
aus
Burgkirchen
1984

Mit Genehmigung der medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Priv. Doz. Dr. W. Londong

Mitberichterstatter: Prof. Dr. E. Buchborn

Dekan: Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 27.03.84

INHALTSVERZEICHNIS

1.	EINLEITUNG	1
1.1.	Allgemeines zur peptischen Ulkuserkrankung	1
1.2.	Prinzipien zur Ulkustherapie	2
1.2.1.	Säureneutralisation durch Antazida	2
1.2.2.	Säuresuppression durch Anticholinergika	3
1.2.3.	Säuresuppression durch H_2 -Rezeptor-Antagonisten	3
1.3.	Charakterisierung von Tiotidin	6
1.3.1.	Chemische Struktur	6
1.3.2.	Wirkungsvergleich von Cimetidin und Tiotidin	6
1.3.3.	Toxikologische Untersuchungen	7
1.3.4.	Pharmakokinetik und Metabolismus	8
1.4.	Charakterisierung von Sekretin	9
1.5.	Charakterisierung von Somatostatin	10
2.	AUFGABENSTELLUNG DER ARBEIT	13
2.1.	Reproduzierbarkeit der Methode	13
2.2.	Sekretionsstudie mit Tiotidin	13
2.3.	Vergleichende Sekretionsstudie mit Sekretin und Somatostatin	14
3.	PROBANDEN UND VERWENDETE SUBSTANZEN	15
3.1.	Probanden	15
3.2.	Sekretionsstudie mit Tiotidin	16
3.2.1.	Dosierung und Anwendung	16
3.2.2.	Dosierungsplan	16
3.3.	Vergleichende Sekretionsstudie mit Sekretin und Somatostatin	17
3.3.1.	Dosierung und Anwendung	17
3.4.	Art der Studien	17

4.	METHODEN	18
4.1.	Intragastrale Säuretitration	18
4.2.	Bestimmung der Tiotidin-Konzentrationen in Plasma und Magensaft	20
4.3.	Radioimmunologische Bestimmung des Serumgastrin	21
4.4.	Bestimmung der Peptonkonzentration und der Serumeiweißkonzentration	22
4.5.	Harnstoff-Stickstoff	22
4.6.	Kreatinin	23
4.7.	Gesamtbilirubin	23
4.8.	GOT, GPT, APH und Gamma-GT	23
4.9.	Natrium und Kalium	23
4.10.	Serumlipase	23
4.11.	Kleines Blutbild, Thrombozytenzahl, Blutkörperchensenkung, Urinstatus	23
4.12.	Blutzucker	24
4.13.	Spezifisches Gewicht des Urins	24
4.14.	Ermittlung von Nebenwirkungen	24
4.15.	Statistik	24
5.	VERSUCHSABLAUF DER STUDIEN	26
5.1.	Eichen des pH-Meters	26
5.2.	Testablauf der Tiotidin-Sekretionsstudie	26
5.3.	Testablauf der Sekretionsstudie mit Sekretin und Somatostatin	30
6.	ERGEBNISSE	33
6.1.	Reproduzierbarkeit der Methode	33
6.2.	Tiotidin-Sekretionsstudie	33
6.2.1.	Fallzahlen der Studie	33
6.2.2.	Säuresekretion	33
6.2.3.	Gesamtsäureverhalten	37
6.2.4.	Gastrinverhalten	39

6.2.5.	Tiotidinkonzentrationen im Plasma	41
6.2.6.	Tiotidinkonzentrationen im Magensaft	44
6.2.7.	Dosis-Wirkungsbeziehung	46
6.2.8.	Verhalten der hämatologischen Parameter	48
6.2.9.	Verhalten der biochemischen Parameter	48
6.2.10.	Urinstatus	51
6.2.11.	Subjektive Nebenwirkungen	52
6.2.12.	Peptonkonzentration und Peptonvolumina	53
6.2.12.1.	Eiweißkonzentration der Peptonlösung	53
6.2.12.2.	Zugegebene und abgesaugte Peptonvolumina	54
6.2.12.3.	Peptonverbrauch	56
6.3.	Vergleichende Sekretionsstudie mit Sekretin und Somatostatin	58
6.3.1.	Säuresekretion	58
6.3.2.	Gastrinverhalten	60
6.3.3.	Gesamtsäureverhalten	61
6.3.4.	Lipaseverhalten	62
6.3.5.	Serumeiweiß und Serumelektrolyte	63
6.3.6.	Blutglukoseverhalten	65
6.3.7.	Hämoglobin- und Hämatokritverhalten	66
6.3.8.	Verhalten der Urinparameter	68
6.3.8.1.	Volumina	68
6.3.8.2.	Spezifisches Gewicht	69
6.3.8.3.	Urinelektrolyte	70
6.3.9.	Subjektive Nebenwirkungen	71
6.3.10.	Peptonkonzentration und Peptonvolumina	71
6.3.10.1.	Eiweißkonzentration der Peptonlösung	71
6.3.10.2.	Zugegebene und abgesaugte Peptonvolumina	73
6.3.10.3.	Peptonverbrauch	75
7.	DISKUSSION	76
8.	ZUSAMMENFASSUNG	88
9.	LITERATURVERZEICHNIS	89

1. Einleitung

1.1. Allgemeines zur peptischen Ulkuskrankheit

Das Spektrum der peptischen Ulkuskrankheit umfaßt die asymptomatische entzündliche Infiltration der Schleimhaut des oberen Gastrointestinaltraktes bis hin zur möglicherweise lebensbedrohenden Perforation eines akuten oder chronischen Geschwürs. Das chronisch-rezidivierende Ulcus duodeni ist ein sehr häufiges Erscheinungsbild aus dem Feld dieser Erkrankungen. Es ist weltweit verbreitet und ist charakterisiert durch von verschiedenartigen Schmerzen begleitete Rezidive, deren Auftreten sich meist über mehrere Jahre hin erstreckt. Der Morbiditätsgipfel für das Ulcus duodeni liegt im vierten Lebensjahrzehnt, wobei Männer drei- bis viermal häufiger erkranken als Frauen (102).

Das Grundprinzip der konservativen Behandlungsweise besteht in dem Bestreben, die intragastralen sauren Äquivalente zu reduzieren. Dies basiert auf folgenden Beobachtungen:

- Personen ohne Magensäuresekretion leiden nicht an Ulcera duodeni (86).
- Patienten mit Ulcera duodeni zeigen eine höhere mittlere Säureproduktion als Personen ohne Ulkus (37).
- Patienten mit einem Zollinger-Ellison-Syndrom haben eine meist stark gesteigerte Magensäuresekretion und leiden praktisch immer an Ulcera (45).
- Die Pepsinaktivität, die im Zusammenhang mit der Ulkuserstehung als weiterer aggressiver Faktor anzusehen ist, wird oberhalb eines pH-Wertes von fünf gänzlich reduziert (72).

Da die Sekretion von Salzsäure im Magen durch ein noch nicht ganz geklärtes Zusammenspiel von Gastrin, Acetylcholin (Vaguswirkung) und Histamin (H_2 -Rezeptor) gesteuert

wird, ergeben sich für eine pharmakologische Therapie folgende Ansatzpunkte:

- Antazida zur Neutralisierung von Salzsäure
- Hemmung der Acetylcholinwirkung durch Anticholinergica
- Hemmung der Histaminwirkung durch H_2 -Rezeptor-Antagonisten.

1.2. Prinzipien der Ulkustherapie

1.2.1. Säureneutralisation durch Antazida

Antazida sind Substanzen, die Magensäure binden können. Hier finden Kalzium-, Magnesium- und Aluminiumsalze Verwendung, wobei aus der Reaktion mit der Salzsäure des Magens durch Bildung des jeweiligen Chlorids die Säure neutralisiert wird. Nach einer Studie von Peterson et al. (70) kann eine beschleunigte Abheilung peptischer Geschwüre unter Antazidatherapie als gesichert angesehen werden. Hierfür muß jedoch vorausgesetzt werden, daß jede Einzeldosis des entsprechenden Antazidums eine Neutralisationskapazität von 50 mval HCl besitzt und eine solche Dosis ein und drei Stunden postprandial eingenommen werden soll. Diese großen einzunehmenden Mengen führen zu einer Belastung des Patienten und zu teilweise erheblichen Therapiekosten. Als Nebenwirkungen der Antazida findet man Obstipation und Diarrhoe. Hypermagnesiämie kann bei eingeschränkter Nierenfunktion nach der Einnahme von Präparaten, die Magnesium enthalten (Magnesiumhydroxid, Magnesium-Aluminiumsilikathydrat) auftreten. In diesen Bereich gehören auch die möglichen Interferenzen mit anderen Präparaten wie Tetracyclinen, Digitalisglycosiden und Phosphaten, sei es durch Adsorption, Komplexbildung, Veränderung der Dissoziation oder Beeinflussung der renalen Exkretion.

1.2.2. Säuresuppression durch Anticholinergika

Anticholinergika hemmen kompetitiv die Wirkung des Acetylcholins am muskarinischen Rezeptor der Parietalzelle und führen so zu einer Suppression der Säuresekretion. Substanzen wie Atropin, Methanthelinbromid oder Propanthelinbromid hemmen zwar auf diesem Wege die Sekretion von Säure und Pepsin und führen auch zu einer Tonussenkung der Magenmuskulatur, jedoch treten bei den hierfür notwendigen Dosen anticholinerge Nebenwirkungen wie Mundtrockenheit, verschwommenes Sehen, Augendrucksteigerung und Obstipation in verschiedener Intensität auf (1). Die tricyclische Substanz Pirenzepin hingegen weist eine weitgehend selektive anticholinergische Wirkung an der Parietalzelle auf (58, 68,80), sodaß sich die Nebenwirkungen im Wesentlichen auf selten vorkommendes Verschwommensehen und gelegentliche Mundtrockenheit beschränken. In einer Untersuchung von Londong et al. (58) an gesunden Probanden konnte gezeigt werden, daß Pirenzepin in einer Dosis von 0,3 mg/kg KG i.v. eine dem H_2 -Rezeptorenblocker Cimetidin (3,0 mg/kg KG i.v.) adäquate Säuresekretionshemmung bewirkt. Ferner konnte durch kombinierte Injektion beider Präparate eine nahezu komplette Säurereduktion beobachtet werden. Die klinische Erprobung der Kombination von Pirenzepin und Cimetidin zur Rezidivprophylaxe der akuten gastrointestinalen Blutung erfolgte durch Londong et al. (60) im Rahmen einer multizentrischen Studie. Diese zeigte, daß die Kombination von Cimetidin und Pirenzepin gegenüber der alleinigen Applikation beider Substanzen zwar zu keiner signifikant verschiedenen Ulkusabheilungsrate führte, jedoch das Risiko gastrointestinaler Rezidivblutungen signifikant verminderte.

1.2.3. Säuresuppression durch H_2 -Rezeptor-Antagonisten

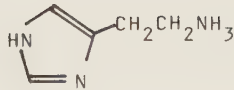
Black et al. (11,12) stellten 1972 die H_2 -Rezeptorenblocker als neue Substanzklasse dar, in die auch das schon oben erwähnte Cimetidin einzureihen ist. H_2 -Rezeptor-Antagonisten

zeichnen sich dadurch aus, daß sie selektiv und kompetitiv am H_2 -Rezeptor Histamin antagonisieren und somit Histaminvermittelte Effekte, also auch die Stimulierung der Magensaftsekretion, hemmen. Heute wird angenommen, daß H_2 -Rezeptorenblocker die an der Parietalzelle lokalisierten H_2 -Rezeptoren besetzen und so dosisabhängig und kompetitiv sowohl die durch Histamin als auch die durch Nahrung, Pentagastrin, Scheinfütterung und Insulinhypoglykämie stimulierte Sekretion supprimieren. Ferner sollen sie die in der Magenschleimhaut lokalisierte Histaminmethyltransferase aktivieren, die Histamin zu N-Methyl-Histamin abbaut (7).

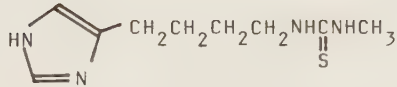
Metiamid und Burimamid (Abb. 1), zwei weitere Substanzen dieser Stoffgruppe schieden von einer breiteren klinischen Anwendung aus, da Burimamid ungenügende Resorption nach oraler Zufuhr zeigte und Metiamid bei sieben Patienten Granulozytopenien verursachte (20).

Obwohl man annahm, daß für die Affinität zum H_2 -Rezeptor ein Imidazolring nötig sei (17,34), wie er auch in der Struktur des Histamins vorzufinden ist (Abb. 1), erweist sich Ranitidin, ein weiterer H_2 -Rezeptor-Antagonist, als Furanderivat. Es konnte gezeigt werden, daß Ranitidin auf molarer Basis im Vergleich zu Cimetidin die Pentagastrin- (25,26), Histamin- (16,54) oder Nahrungsinduzierte (54) gastrale Säureproduktion vier- bis zehnmal stärker reduziert. So hemmen zwei tägliche Dosen von 150 mg Ranitidin 24 Stunden lang die Magensäuresekretion um 69%, während bei Cimetidin für eine Hemmung von 48% dreimal 200 mg tagsüber und 400 mg nachts zugeführt werden müssen (104). Die mittlere nächtliche einstündige Säuresekretion konnte durch 400 mg Cimetidin um 73% gehemmt werden, während 150 mg Ranitidin zu einer Hemmung von 90% führten; 12 Stunden nach Ranitidinapplikation war die Säureproduktion noch immer um ca. 50% vermindert (104). In ersten klinischen Studien führte sogar eine Dosis von 100 mg Ranitidin zweimal täglich zu einer Abheilungsrate von Duodenalgeschwüren, die der einer üb-

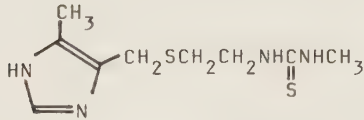
HISTAMIN:



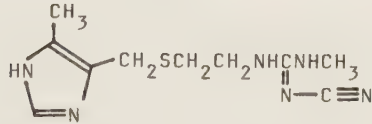
BURIMAMID:



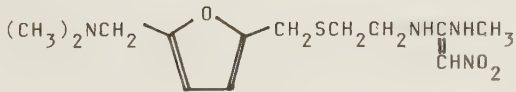
METIAMID:



CIMETIDIN:



RANITIDIN:



TIOTIDIN:

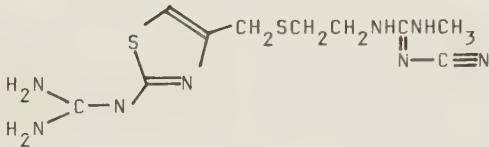


Abb. 1: Strukturformeln des Histamins und verschiedener H_2 -Rezeptor-Antagonisten.

lichen Cimetidinbehandlung zumindest adäquat war (51). Cimetidin führte in einigen Fällen zu Verwirrtheit, Müdigkeit und Schwindel, zu einem leichten Anstieg der Transaminasen, des Serum-Kreatinin und der alkalischen Phosphatase (41). Kurzzeitstudien mit Ranitidin zeigten keine Auswirkungen auf das kardiovaskuläre System oder Änderungen von routinemäßig abgenommenen Laborparametern, einschließlich Serum-Gastrin und Prolaktin (17,107). Toxikologische Studien seitens des Herstellers (Glaxo Group Research Ltd.) erbrachten keine Hinweise, die Ranitidin von der Anwendung am Menschen ausgeschlossen hätten (107). Seit Oktober 1981 ist Ranitidin in der BRD im Handel.

1.3. Charakterisierung von Tiotidin

1.3.1. Chemische Struktur

Ebenso wie Ranitidin ist Tiotidin (2-Cyan-1-(2-(guanidin-thiazol-4-methylthio)äthyl)-3-methyl-guanidin) (=ICI 125,211; Imperial Chemical Industries Ltd.) eine neue Substanz aus der Gruppe der H_2 -Rezeptor-Antagonisten. Chemisch unterscheidet sie sich durch eine 2-Guanidin-4-Thiazolyl-Gruppe vom Cimetidin, das durch einen 5-Methyl-4-Imidazolyl-Kern gekennzeichnet ist (Abb. 1); die Seitenketten beider Substanzen sind identisch. Diese Modifikation der molekularen Struktur führte zu einer weiteren Steigerung der Fähigkeit, H_2 -Rezeptoren zu blockieren.

1.3.2. Wirkungsvergleich von Cimetidin und Tiotidin

In vergleichenden Studien von Cimetidin und Tiotidin am isolierten Meerschweinchenatrium konnte gezeigt werden, daß Tiotidin eine um den Faktor 25 stärkere Affinität zu H_2 -Rezeptoren aufweist, als Cimetidin (18). Ferner zeigte Tiotidin keine betablockierende Wirkung; ebenso konnte keine Histamin- H_1 - , muskarinartige oder serotonerge Hemmung

nachgewiesen werden. Bezüglich der antagonistischen Wirkung auf die Säuresekretion nach Stimulierung durch Histamin oder Dimaprit bei verschiedenen Tiergattungen zeigte Tiotidin eine zehnfach stärkere Wirkung als Cimetidin.

Äquimolare Dosen von Tiotidin und Cimetidin ($20 \mu\text{mol/kg KG}$) zeigten, daß Tiotidin noch sechs Stunden nach Applikation eine 80%ige Hemmung der Säuresekretion erzielte, während die antisekretorische Aktivität von Cimetidin nach vier bis sechs Stunden kaum noch erkennbar war.

Sowohl nach Infusion als auch nach oraler Applikation von Tiotidin konnte eine Korrelation zwischen den Plasmaspiegeln und der Hemmung der Säuresekretion aufgezeigt werden. Beim Hund erzielten Plasmaspiegel von 14 bis 46 ng/ml nach oraler Verabreichung eine Hemmung von 50%. Plasmaspiegel von 50 bis 200 ng/ml erreichten eine 100%ige Hemmung.

Untersuchungen anderer Parameter ließen bezüglich des kardiovaskulären Systems, des Atmungssystems und des zentralnervösen Systems in den gewählten Dosierungsbereichen keine Aktivität erkennen. Im Gegensatz zu Cimetidin besitzt Tiotidin auch keine antiandrogene Wirkung (18).

1.3.3. Toxikologische Untersuchungen

In Versuchen zur Bestimmung der LD_{50} von Tiotidin, durchgeführt an Ratten und Mäusen, konnten bei oraler Applikation von Dosen bis zu 10 g/kg KG weder Todesfälle noch Zeichen von Intoxikationen beobachtet werden. Die LD_{50} betrug bei intraperitonealer Verabreichung 1 g/kg KG und bei intravenöser Verabreichung $0,11 \text{ g/kg KG}$.

Versuche zur Bestimmung der subakuten Toxizität über zwei Wochen bei oraler Verabreichung von Dosen bis zu 225 mg/kg KG pro Tag an Ratten und 160 mg/kg KG pro Tag an Hunde ergaben keine signifikanten Veränderungen. Untersuchungen zur sechs-Monate-Toxizität mit oraler Verabreichung von Dosen bis zu 750 mg/kg KG pro Tag bzw. 480 mg/kg KG pro

Tag an Ratten bzw. Hunde ergaben keine auf Tiotidin zurückzuführende Veränderungen, die das Präparat von einer weiteren klinischen Erprobung ausgeschlossen hätten. Teratologische Studien (10 Tage) an Ratten in Dosierungen bis zu 750 mg/kg KG pro Tag ergaben keinen Hinweis auf mögliche teratogene Schädigungen (18).

1.3.4. Pharmakokinetik und Metabolismus

Untersuchungen zur Pharmakokinetik und zum Metabolismus an Hunden mit einer Dosierung von 30 mg/kg KG Tiotidin ergaben eine Resorbierbarkeit von 50 bis 75 %. Bei höheren Dosen wurde der resorbierte Anteil etwas geringer. Tiotidin durchdringt nicht die Blut-Hirnschranke, ist jedoch in der Lage, die Placentarschranke zu überwinden. Die Halbwertszeit des Präparates betrug bei Untersuchungen an Ratten und Hunden ca. fünf Stunden. Der Hauptmetabolit ist das Sulfoxid; es wird vorwiegend über die Niere ausgeschieden, zu einem geringeren Teil durch biliäre Exkretion.

Erste Untersuchungen am Menschen zeigten, daß die Plasmaspiegel nach einer einzelnen oralen Verabreichung von Dosen von 25 bis 1000 mg proportional waren. Die Menge des im Urin aufgefundenen, nicht metabolisierten Tiotidin war unabhängig von der Dosis und betrug ca. 12 % der zugeführten Menge. Es wurden Hinweise gefunden, die für eine Beteiligung der tubulären Sekretion am renalen Ausscheidungsvorgang sprachen.

Die in den USA an über 100 Probanden durchgeführten Untersuchungen zeigten eine gute Verträglichkeit von Tiotidin bis zu Dosen von 1000 mg und keine dosisabhängigen oder klinisch signifikante Veränderungen. In nahrungsstimulierten Sekretionsstudien erreichten Dosen von höchstens 300 mg Tiotidin eine 100%ige Hemmung der Säuresekretion. Die jeweilige Hemmung erwies sich als dosisabhängig und korrelierte mit den jeweils gemessenen Plasmaspiegeln. In allen

Studien, die darauf abzielten, das Ausmaß und die Dauer der durch Tiotidin hervorgerufenen Säuresuppression festzustellen, erwies es sich dem Cimetidin gegenüber als potenter, sodaß weitere Untersuchungen am Menschen angezeigt erschienen, zumal Tiotidin in einer zweimaligen Anwendung pro Tag kurative Effekte zu haben schien. Alle unter 1.3. gemachten Angaben zur Charakterisierung von Tiotidin wurden der "Investigator's Brochure" (44) entnommen.

Kurz vor Beendigung unserer Untersuchungen der Dosis-Wirkungsbeziehung von Tiotidin wurden in den toxikologischen Ein-Jahres-Langzeitstudien an Ratten Dysplasien der Magenschleimhaut beobachtet, die, obwohl sie zu diesem Zeitpunkt histologisch noch nicht abgeklärt waren, Anlaß gaben, alle mit Tiotidin laufenden Untersuchungen weltweit abubrechen und das Präparat von der klinischen Erprobung zurückzuziehen.

1.4. Charakterisierung von Sekretin

Schon vor 80 Jahren entdeckten Bayliss und Starling das im Gastrointestinaltrakt vorkommende Hormon Sekretin und im Jahre 1966 gelang es Mutt und Mitarbeitern (64) die Sequenz der 27 Aminosäuren des aus Schweinedünndarm isolierten Sekretins darzustellen. Das kurz darauf von Bodansky et al. (13) synthetische Sekretinanalogen zeigte sich im Vergleich zum nativen Sekretin in Bezug auf die Aktivität weit unterlegen. 1968 beschrieben Ondetti und Mitarbeiter (65) die Synthese von Sekretin, das sich in seiner Potenz und in seinen physiologischen Aktivitäten nicht mehr vom natürlichen Sekretin unterschied (97).

Untersuchungen am menschlichen exokrinen Pankreas (44,57) mit einem weiteren synthetischen Sekretin (Hoe 69) zeigten ebenfalls keine vom nativen Sekretin unterschiedliche Aktivitäten.

Londong und Mitarbeiter (59) stellten 1979 in Überein-

stimmung mit den von Konturek et al. (53) erzielten Ergebnissen fest, daß synthetisches Sekretin (Hoe 69) die Pepton-stimulierte Säuresekretion des Magens dosisabhängig und signifikant hemmt. Das unterschiedlich stimulierte Gastrinverhalten nach Peptonstimulation wurde bei allen gewählten Dosierungen von Sekretin supprimiert, wobei jedoch keine Dosis-Wirkungsbeziehung erkennbar war. Als Nebenwirkungen traten häufig dosisabhängige Diuresesteigerungen und wässrige Durchfälle auf, ferner ein Anstieg der Serumlipasekonzentrationen in hochpathologische Bereiche und ein Anstieg des immunreaktiven Serumtrypsins.

Becker (8,10) zeigte erstmals in prospektiven, unkontrollierten Untersuchungen, daß synthetisches und natürliches Sekretin in einer Dosis von 0,2 bis 0,5 KE/kg/h i.v. akute Stressblutungen von Intensivpatienten stillen können. Die jedoch in höherer Dosierung von Sekretin verstärkt auftretenden Nebenwirkungen (59) verbieten die Anwendung am schwerkranken Patienten. Auch Wagner et al. (98) haben bereits Sekretin bei der Therapie von oberen gastrointestinalen Blutungen aus Ulcera und Erosionen erfolgreich eingesetzt.

1.5. Charakterisierung von Somatostatin

Erst im Jahre 1973 wurde Somatostatin von Guillemin et al. (49) durch Isolation aus dem Hypothalamus des Schafes entdeckt. Dieses hypothalamische Hormon war in der Lage, die Sekretion des Wachstumshormons Somatotropin (STH) zu hemmen und erhielt deshalb die Bezeichnung SRIF (Somatotropin Release Inhibitory Factor), GIF (Growth Hormone Release Inhibitory Factor) oder Somatostatin.

Die Struktur dieses Peptidhormons, das aus einer Kette von 14 Aminosäuren besteht, ist mittlerweile geklärt (19). Immunhistochemische Untersuchungen zeigten, daß Somatostatin auch außerhalb des Hypothalamus gefunden wird, so z.B. in den D-Zellen des Pankreas (27) und in Noradrenalin-haltigen

Ganglien des Magen-Darm-Traktes (42), besonders im Antrum des Magens (73). Somatostatin zeigt beim Menschen eine Vielzahl von Wirkungen nach intravenöser Gabe pharmakologischer Dosen (Tab. 1).

Der Verdauungsvorgang wird durch hemmende Wirkung auf die Magenentleerung und die Säurefreisetzung und durch die Verminderung der Pankreassekretion verlangsamt. M. Classen et al. zeigten 1977 (22), daß Somatostatin (300 µg/h, i.v.) die mit Pentagastrin (2µg/kg/h, i.v.), Histalog (0,2 mg/kg/h, i.v.) und Caerulein (0,1 µg/kg/h, i.v.) stimulierte Magensäuresekretion unabhängig vom Stimulus um 80 bis 90% hemmt.

Ferner hemmte Somatostatin auch die mit einer Peptonlösung endogen stimulierte Magensäureproduktion in signifikanter Weise. In einer Studie von Phillip et al. (71) hemmte Somatostatin (5 µg/kg/h) die durch Pentagastrin (1,5 µg/kg/h, i.v.) und Nahrung (10% Pepton, pH 5,5) stimulierte Säuresekretion des Magens um 90 bis 95 %. Das während der Peptonstimulierung gemessene Serumgastrin wurde nur um 27% supprimiert. Dies läßt darauf schließen, daß Somatostatin einen direkten antisekretorischen Effekt auf die Parietalzelle entfaltet und nur zu einem geringen Teil über die Verminderung der Gastrinfreisetzung wirkt (71).

Ebenso wie Sekretin wurde auch schon Somatostatin zur Behandlung des blutenden Gastroduodenalulkus eingesetzt. In einer Untersuchung von Kayassek et al. (48) brachte Somatostatin bei 10 von 11 Risikopatienten mit blutendem Ulkus, bei denen eine Operation abgelehnt worden war, die Blutung zum Stehen.

In tierexperimentellen Versuchen mit Ratten (46,108) war Somatostatin in der Lage, die Entwicklung eines Stressulkus zu verhindern.

Bedingt durch die kurze Halbwertszeit des nativen Somatostatin von etwa zwei Minuten nach intravenöser Applikation (84) bleibt es der reinen klinischen Anwendung mittels Dauerinfusion vorbehalten.

1. Hormonelle Wirkungen

Suppression von:

- Wachstumshormon, TSH
- Insulin, Glukagon, Prancreatic Polypeptide (PP)
- Gastrin, Pankreozymin, Sekretin
- Vasoactive Intestinal Peptide (VIP)
- Gastric Inhibitory Polypeptide (GIP)
- Renin

2. Auswirkungen auf nichtendokrine Vorgänge

- Verzögerung der Magenentleerung, Verminderung der Säuresekretion
- Hemmung der Pankreassekretion (Bikarbonat und Enzyme)
- Hemmung der Gallenblasenkontraktion
- Verminderung der Absorption von Xylose, Galaktose Laktose und Kalzium
- Verminderung der Splanchnikusdurchblutung
- Verminderung der myoelektrischen Aktivität des Dünndarms
- Hemmung der Thrombozytenaggregation
- Hemmung der Acetylcholinfreisetzung aus mesenterischen Ganglien
- Verhinderung der Leukozytose nach Endotoxininjektion
- Verminderung der renalen Wasserreabsorption

Tab. 1: Wirkungen von Somatostatin, nach U.Keller (49)

2. Aufgabenstellung der Arbeit

2.1. Reproduzierbarkeit der Methode

In der vorliegenden Arbeit soll an gesunden Probanden die Reproduzierbarkeit der Methode der intragastralen Säuretitration mittels standardisierter peptonstimulierter Sekretionsversuche überprüft werden.

2.2. Sekretionsstudie mit Tiotidin

Ein weiteres Ziel der Arbeit ist die Erstellung einer Dosis-Wirkungsbeziehung des neuen H_2 -Rezeptorenblockers Tiotidin.

In den bislang durchgeführten Untersuchungen erwies sich Tiotidin dem H_2 -Rezeptor-Antagonisten Cimetidin gegenüber in Bezug auf die Aktivität und die Affinität zu H_2 -Rezeptoren als vielfach überlegen. In ersten humanpharmakologischen Studien wurden bis zu einer Dosis von 1000 mg keine auf die Substanz zurückzuführenden Nebenwirkungen festgestellt.

Im einzelnen befaßt sich die vorliegende Arbeit mit folgenden Problemen:

1. Inwieweit sind perorale Dosen von Tiotidin (50 mg, 100 mg, 200 mg, 400 mg) in der Lage, die Säureproduktion des peptonstimulierten menschlichen Magens gegenüber Placebo zu hemmen?
2. Läßt sich bei dieser Hemmung eine Dosis-Wirkungsbeziehung erkennen?
3. Inwieweit beeinflusst Tiotidin in den angegebenen Dosierungen das Serumgastrinverhalten?
4. Welche subjektiven und objektiven, durch hämatologische oder blutchemische Parameter oder durch den

Urinstatus erfassbare Nebenwirkungen besitzt Tiotidin?

5. Welche klinisch relevante Dosis von Tiotidin bewirkt bei Nahrungsstimulation eine maximale Säuresuppression?

2.3. Vergleichende Sekretionsstudie mit Sekretin und Somatostatin

Sekretin und Somatostatin hemmen die Magensäuresekretion. Zwar wurden schon beide Substanzen bei der Therapie oberer gastrointestinaler Blutungen eingesetzt (48, 98), eine vergleichende Untersuchung der säuresupprimierenden Wirkung in klinisch verwendeten Dosierungen jedoch liegt bisher nicht vor. Deshalb sollen in dieser Arbeit anhand placebokontrollierter Studien folgende Punkte untersucht werden:

1. In welchem Maße beeinflussen Sekretin und Somatostatin in vergleichbaren Dosen die peptonstimulierte Säuresekretion?
2. Welchen Einfluß haben beide Substanzen auf das peptonstimulierte Serumgastrinverhalten?
3. Welche subjektiven und objektiven Nebenwirkungen zeigen sich bei der Anwendung beider Substanzen?

Sowohl die Studie mit Tiotidin als auch die mit Sekretin und Somatostatin wurden als placebokontrollierte, randomisierte, doppelblind und im intraindividuellen Vergleich vorgenommene Untersuchungen durchgeführt. Sie waren vorher in schriftlichen Versuchsprotokollen genau festgelegt worden. Als Methode kam die sogenannte intragastrale Titration der peptonstimulierten Magensäuresekretion zur Anwendung (31).

Die Protokolle beider Untersuchungen wurden den Mitgliedern der Ethikkommission des Fachbereichs Medizin der Universität München vorgelegt und von diesen als unbedenklich beurteilt.

3. Probanden und verwendete Substanzen

3.1. Probanden

Die Sekretionsstudie mit Tiotidin wurde an zehn männlichen Probanden durchgeführt. Diese waren im Mittel 26 (24 bis 29) Jahre alt, 180 (170 bis 195) cm groß und 71 (62 bis 85) kg schwer. Ihre mittlere Pulsfrequenz betrug 74 (60 bis 84) Schläge pro Minute, und als systolischer Blutdruck wurden 130 (120 bis 140) mm Hg, als diastolischer 84 (80 bis 90) mm Hg ermittelt.

An der vergleichenden Sekretionsstudie mit Sekretin und Somatostatin nahmen neun männliche Probanden teil. Sie waren im Mittel 26 (24 bis 28) Jahre alt, 179 (173 bis 189) cm groß und wogen 71 (62 bis 80) kg.

Alle Probanden wurden einzeln ärztlich untersucht, wobei vor allem auf Magen-, Darm-, Galle- oder Pankreaserkrankungen als Ausschlusskriterien geachtet wurde. Auch Sodbrennen, Verdauungsstörungen und Stuhlnregelmäßigkeiten wurden anamnestisch ausgeschlossen. Ferner wurden bei den zehn Probanden der Tiotidin-Sekretionsstudie hämatologische (kleines Blutbild, BKS, Thrombozytenzahl, Nüchternblutzucker) und blutchemische (Harnstoff-Stickstoff, Kreatinin, Gesamtbilirubin, GOT, GPT, APH, Gamma-GT, Natrium, Kalium, Serumgesamteiweiß) Untersuchungen durchgeführt und der Urinstatus (Eiweiß, Urobilinogen, Zucker, Sediment) erhoben, sodaß mögliche organische Erkrankungen, die sich der ärztlichen Untersuchung entzogen hätten, weitgehend ausgeschlossen werden konnten. Des weiteren wurden alle Probanden angehalten, eine Woche vor Beginn der Versuchsreihen bis zum Ende der Versuchsserien keine Medikamente einzunehmen und keine größeren Alkoholmengen zu trinken. Alle Versuchspersonen wurden vor Beginn der Studie über die Durchführung und die Bedingungen der Versuche ausführlich informiert und erklärten schriftlich ihr Einverständnis an der Teilnahme.

3.2. Sekretionsstudie mit Tiotidin

3.2.1. Dosierung und Anwendung

Die Substanz Tiotidin, die uns von der Firma Imperial Chemical Industries Limited (Macclesfield/England) zur Verfügung gestellt wurde*, wird oral in Tablettenform gegeben. Die Dosierung der Tabletten betrug 50 mg, 100 mg oder 300 mg. Bei jedem der zehn Probanden waren für die Versuchsreihe folgende Dosierungen vorgesehen:

- 50 mg (1 Tablette a 50 mg)
- 100 mg (1 Tablette a 100 mg)
- 200 mg (2 Tabletten a 100 mg)
- 400 mg (1 Tablette a 100 mg und 1 Tablette a 300 mg)

Die Gesamtdosis an Tiotidin, die während der Versuchsreihe einem Probanden zugeführt werden mußte, betrug somit 750 mg. Placebotabletten, die uns ebenfalls zur Verfügung gestellt wurden, waren vom Aussehen her identisch mit den Tabletten, die die aktive Substanz enthielten.

3.2.2. Dosierungsplan

An jedem der fünf vorgesehenen Versuchstage erhielt jeder Proband nach einem Randomisationsplan eine der oben angegebenen Dosen von Tiotidin oder Placebo. Hierbei mußten unter Aufsicht jeweils vier Tabletten mit 200 ml Wasser eingenommen werden, wobei nur zwei Tabletten Tiotidin enthielten.

* Wir danken Herrn Dr. H. A. de Haas und Herrn Dr. C. Steichele für die freundliche Überlassung der Substanz Tiotidin.

3.3. Vergleichende Sekretionsstudie mit Sekretin und Somatostatin

3.3.1. Dosierung und Anwendung

Gemäß eines erstellten Randomisationsplans erhielten die Probanden $0,5 \text{ KE/kg/h} = 0,125 \text{ µg/kg/h}$ synthetisches Sekretin (Hoe 69, Fa. Hoechst AG, Frankfurt/Main), $3,5 \text{ µg/kg/h}$ synthetisches Somatostatin (Fa. Curamed Pharma GmbH, Freiburg/Br.) oder Placebo (physiologische Kochsalzlösung mit 2% Humanalbumin). Die Applikation erfolgte jeweils als intravenöse Dauerinfusion über einen Perfusor (Perfusor V, Braun Melsungen AG, Melsungen).

3.4. Art der Studien

Die Versuchsreihe mit Tiotidin wurde als randomisierte Doppelblindstudie mit intraindividuellem Vergleich von vier Dosierungen Tiotidin und einer Placebokontrolle durchgeführt. Der Zeitraum zwischen zwei Versuchstagen eines jeden Probanden mußte mindestens vier Tage und höchstens zwei Wochen betragen. Die Randomisierung wurde von der statistischen Abteilung der Firma ICI Limited (Macclesfield, England) erstellt. Gemäß dem Randomisierungsplan standen uns für die einzelnen Versuchstage notwendigen Tabletten in nummerierten Plastikröhrchen zur Verfügung.

Die vergleichende Sekretionsstudie mit Sekretin und Somatostatin erfolgte ebenfalls randomisiert, doppelblind und im intraindividuellen Vergleich. Der Randomisationsplan wurde von unserer statistischen Abteilung (Medizinische Klinik Innenstadt, München) erstellt.

4. Methoden

4.1. Intragastrale Säuretitration

Als Methode wurde die von Becker (9) modifizierte intragastrale Titration der peptonstimulierten Säuresekretion nach Fordtran und Walsh (31) verwendet.

Die nahrungsäquivalente Stimulation der Säureproduktion erfolgte hierbei mit einer 10%igen Bacto-Pepton-Lösung (Difco Laboratories, Detroit, Michigan, USA). Zur Herstellung dieser Lösung werden 100 g des von der Firma als Trockenpulver gelieferten Eiweißes in einem Liter auf 60°C erwärmtem Wasser eingerührt. Nach dem gleichmäßigen Lösen der Trockensubstanz war die im Kühlschrank bei ca. 8°C aufbewahrte Lösung etwa drei Tage lang verwendbar. Jeweils vor Versuchsbeginn wurden 1,5 bis 2 Liter der Peptonlösung im Wasserbad auf 30°C erwärmt und ihr pH-Wert durch Zugabe von 96%iger Essigsäure aus einer Glaspipette auf pH 5,5 titriert. Die während der Titration und während des Versuches notwendige gleichmäßige Durchmischung der Peptonlösung erfolgte durch einen Magnetrührer (MR 80, Heidolph-Elektro-KG, Kehlheim). Die Osmolarität der Peptonlösung wurde durch Proben aus zehn verschiedenen Ansätzen bestimmt und betrug im Mittel $392 \pm 4,4$ mOsm/l ($\bar{x} \pm$ SEM).

Über eine doppelumige Magensonde - zwei an der Spitze schräg abgeschnittene und mit Tetrahydrofuran zusammengeklebte Duodenalsonden (Levin Ch 16, 125 cm lang, Braun Melsungen AG, Melsungen) - wurden initial 300 ml der Peptonlösung in des Magen des Probanden instilliert. Zusammen mit den in das Titriergefäß (siehe Abb. 2) gegebenen 400 ml Peptonlösung betrug das zirkulierende Volumen 700 ml. Der Kreislauf aus dem Magen in das Titriergefäß und zurück wurde durch eine Peristaltikpumpe (BP 742, Fresenius Apparatebau, Bad Homburg) mit einer eingestellten Pumpgeschwindigkeit von 250 bis 300 ml/min gewährleistet. Der automatische Combitrator (Deutsche Metrohm GmbH und Co,

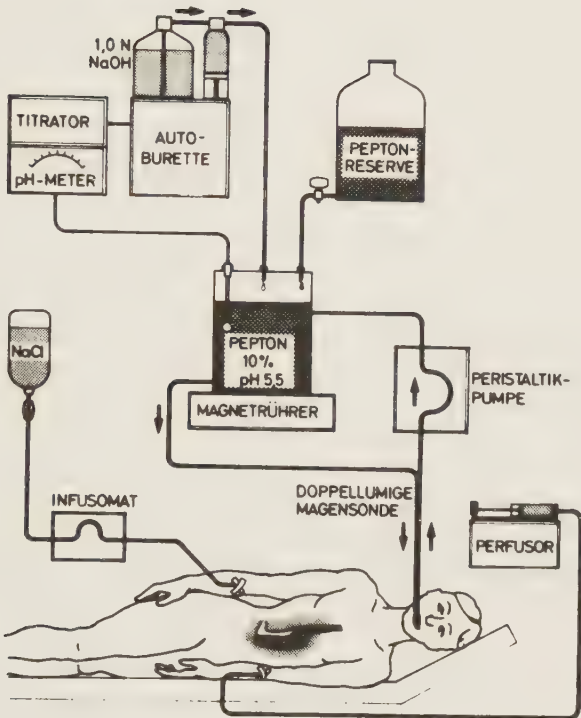


Abb. 2: Schema zur Methodik der intragastralen Titration.

Filderstadt) hielt den mittels der pH-Elektrode (EA 125, Metrohm AG, Herisau, Schweiz) gemessenen pH-Wert der Peptonlösung konstant auf pH 5,5 und zeigte die hierfür benötigte Menge 1-molarer Natronlauge an, sodaß diese als Säureproduktionsäquivalent protokolliert werden konnte. Das Legen der Sonde erfolgte jeweils am sitzenden Probanden. Die Länge der Sonde wurde individuell für den jeweiligen Probanden bestimmt (Mundwinkel über Kiefergelenk und manubrium sterni zum processus xiphoideus sterni plus

10 cm). Nach dem Legen der Sonde wurde der Proband auf einer Untersuchungs- und Liege in Linksseitenlage gebracht, um den Verlust von sezerniertem Magensaft und instillierter Peptonlösung über den Pylorus in das Duodenum zu mindern. Die Versuchsperson wurde angehalten, während des gesamten Versuchs den produzierten Speichel nicht zu schlucken, sondern in eine bereitstehende Nierenschale oder auf Zellstoffunterlagen zu spucken.

Mit Hilfe des Pepton-Reservegefäßes konnten die Verluste an Peptonlösung über den Pylorus, erkennbar an der Abnahme des zirkulierenden Volumens, ausgeglichen werden. Jeweils zu Versuchsbeginn wurde dem Probanden ein peripher venöser Zugang am rechten Unterarm gelegt (Medicut Nr. 18, Medical Industries, Sherwood/England), um zu definierten Zeitpunkten Blut entnehmen zu können. Die Durchgängigkeit der Kanülen wurde durch isotonische Kochsalzlösung gewährleistet, die über einen Infusomaten (Infusomat II, Braun Melsungen AG, Melsungen) mit einer Tropfgeschwindigkeit von 20 Tropfen pro Minute infundiert wurde. Der Kochsalzverbrauch betrug auf diese Weise 60 ml/h.

Bei der vergleichenden Sekretionsstudie mit Somatostatin und Sekretin wurde zusätzlich an der linken Cubitalvene ein venöser Zugang gelegt, der die intravenöse Applikation des Sekretins, des Somatostatins oder der Placebolösung über einen Perfusor (Perfusor V, Braun Melsungen AG, Melsungen) ermöglichte. Der Perfusor gewährleistete eine konstante Infusion von 12 ml/h.

4.2. Bestimmung der Tiotidin-Konzentrationen in Plasma und Magensaft

Die Bestimmung des Tiotidin-Spiegels in Plasma und Magensaft erfolgte mittels säulenchromatographischer Methode nach der von Randolph et al. (75) beschriebenen Hochdruckflüssigkeitschromatographie. Diese Untersuchungen

wurden von der Imperial Chemical Industries Limited (Macclesfield/England) durchgeführt.* Hierbei lag die untere Nachweisgrenze für Plasmaproben bei 5 ng/ml und für die Proben aus dem Magensaft bei 5 µg/ml.

4.3. Radioimmunologische Bestimmung des Serumgastrin

Das Prinzip des Radioimmunassays beruht darauf, daß die Interaktion von Antigen und Antikörper quantitativ erfaßt werden kann, da einer der beiden Reaktionspartner radioaktiv markiert wurde. Die Genauigkeit dieser Methode erlaubt die Messung von Hormonkonzentrationen im Bereich von Picogramm pro Milliliter (15). Hierzu wird der Serumprobe, die das zu bestimmende Hormon enthält, ein radioaktiv markiertes Hormon in konstanter Dosierung zugegeben, sodaß das markierte und das zu messende Hormon kompetitiv um die Bindungsstellen eines spezifischen Antikörpers konkurrieren. Anschließend erfolgt die Trennung des an Antikörper gebundenen von dem im Inkubationsmedium gelösten Hormon.

Bei dem von uns verwendeten Radioimmunassay zur Bestimmung der Serumgastrinkonzentration wurde das antikörpergebundene Gastrin vom freien Gastrin mit Hilfe der Doppelantikörpertechnik getrennt (15). Der spezifische Gastrinantikörper 4562 wurde uns freundlicherweise von Prof. Dr. J.F. Rehfeld (Kopenhagen/Dänemark) zur Verfügung gestellt. Als Standard wurde synthetisches Humangastrin I (MRC-Standard) verwendet. Für die Herstellung des Tracers wurde synthetisches Humangastrin I (SHG I, Firma Imperial Chemical Industries, Macclesfield/England) verwendet. Die ¹²⁵Jod-Markierung erfolgte durch eine Modifikation der Chloramin-T-Methode von Hunter und Greenwood (15). Die säulenchro-

* Unser Dank gilt Herrn Dr.H. Adam, Pharmaceutical Division, Macclesfield/England.

matographische Reinigung des radioaktiv markierten Gastrins wurde durch zwei mit Sephadex G-10 bzw. Sephadex G-25/50 (Firma Pharmacia Fine Chemicals, Uppsala/Schweden) beschickte Säulen durchgeführt. Die mittlere spezifische Aktivität des gewonnenen Tracers lag bei 432 $\mu\text{Ci}/\mu\text{g}$ (Mittelwert von 60 Gastrinmarkierungen). Die Trennung des an die Antikörper gebundenen vom noch freien Gastrin erfolgte durch einen zweiten präzipitierenden Antikörper, einem Antikaninchen-Gammaglobulin vom Esel (Firma Wellcome, Res. Lab., Beckenham/England). Die Radioaktivität des Präzipitats konnte nach Zentrifugation und Absaugen des Überstandes in einem Gamma-Zählgerät (Nuclear Enterprise NE 1600, Firma Nuclear Enterprise, München) gemessen werden. Die Erstellung der Standardkurve und die Berechnung der Hormonkonzentrationen erfolgte mit Hilfe der "Spline Function" (62). Alle Hormonkonzentrationen errechneten sich als arithmetischer Mittelwert aus routinemäßig durchgeführten Dreifachbestimmungen. Alle Gastrinproben eines Probanden wurden im gleichen Ansatz gemessen, um eine Streuung der Werte durch die Interassay-Variation auszuschließen.

4.4. Bestimmung der Peptonkonzentration und der Serum-eiweißkonzentration

Die Bestimmung der Eiweißkonzentration der Bacto-Peptonlösung und des Serums erfolgte mittels der von Weichselbaum (106) beschriebenen Biuret-Methode.

4.5. Harnstoff-Stickstoff

Die Harnstoff-Stickstoffmessung wurde nach der enzymatischen Methode von Gutmann und Bergmeyer (38) durchgeführt.

4.6. Kreatinin

Serumkreatinin wurde mit Hilfe der von Bartels (6) modifizierten Jaffe-Methode gemessen.

4.7. Gesamtbilirubin

Die DPD-Methode nach Wahlefeld (99) wurde für die Bestimmung des Serumbilirubins verwendet.

4.8. GOT, GPT, APH und Gamma-GT

Die Enzyme GOT, GPT und APH wurden jeweils gemäß der optimierten Standard-Methode der Deutschen Gesellschaft für klinische Chemie (24) gemessen. Die Messung der Gamma-Glutamyl-Transferase erfolgte nach der Methode von Persijn et al. (69).

4.9. Natrium und Kalium

Die Serumelektrolyte Natrium und Kalium wurden flammenphotometrisch bestimmt.

4.10. Serumlipase

Die Feststellung des Serumlipasespiegels erfolgte mittels der titrimetrischen Micromethode nach Weber et al. (105).

4.11. Kleines Blutbild, Thrombozytenzahl, Blutkörperchensenkung, Urinstatus

Die Blutzelluntersuchungen (kleines Blutbild, Thrombo-

zytenzahl, Blutkörperchensenkung) sowie die Erhebung des Urinstatus wurden im Labor der Medizinischen Klinik Innenstadt (München) durchgeführt. Das Labor nimmt regelmäßig an Qualitätskontrollen und Ringversuchen teil. Die Ergebnisse entsprechen der von der Deutschen Gesellschaft für klinische Chemie geforderten Norm.

4.12. Blutzucker

Die Bestimmung des Blutzuckers erfolgte durch die Hexokinase-Methode.

4.13. Spezifisches Gewicht des Urins

Die Messung des spezifischen Uringewichtes wurde mit einem geeichten Urometer ("Assistent" Urinprober) bei 20°C durchgeführt.

4.14. Ermittlung von Nebenwirkungen

Um neben den objektiven, durch blutchemische Untersuchungen feststellbaren Nebenwirkungen auch subjektive Nebenwirkungen erfassen zu können, wurden die Probanden regelmäßig nach möglichen Begleiterscheinungen der Testreihe befragt.

4.15. Statistik

Die statistische Auswertung der Testergebnisse wurde mit Hilfe des Wilcoxon-Tests für Paardifferenzen und des exakten Tests nach Fisher durchgeführt (81). Bereits vor Datengewinnung wurde das Signifikanzniveau folgendermaßen festgelegt: Als statistisch signifikant

verschieden wurde eine Irrtumswahrscheinlichkeit von unter 1% ($p < 0,01$) bezeichnet. Eine Irrtumswahrscheinlichkeit von weniger als 5% ($p < 0,05$) wurde als statistisch auffällig betrachtet. Nur bei Fallzahlen von $n=6$ wurde auch das Signifikanzniveau von $p < 0,05$ als statistisch signifikant angesehen.

Die Fläche unter der Plasma-Konzentrations-Zeit-Kurve ("area under the plasma concentration time curve", abgekürzt AUC) von Tiotidin wurde mit der Sehnentrapezregel berechnet (87). Der Korrelationskoeffizient zwischen prozentualer Säuresekretionshemmung und AUC wurde nach logit-Transformation ermittelt. Für die Bestimmung des Korrelationskoeffizienten wurde der Student's t-Test angewendet (81).

Die integrierte Gesamtgastrinfreisetzung ("integrated total amount of gastrin", abgekürzt ITAG) wurde mit Hilfe der Sehnentrapezregel berechnet, wobei die basale und die postprandiale Gastrinfreisetzung berücksichtigt wurden (60). Üblicherweise wird hierfür nach Walsh et al. (103), Stern und Walsh (93) und Thompson et al. (96) die "integrated gastrin output" (IGO) angegeben, die die basale Gastrinfreisetzung nicht berücksichtigt. Gedde-Dahl (35) schlug vor, diese Methode "total gastrin output" zu nennen. Die statistischen Untersuchungen wurden in der EDV-Abteilung der Medizinischen Klinik Innenstadt der Universität München vorgenommen*.

* Wir danken Frau Beranek und Herrn Dr. König, EDV-Abteilung der Medizinischen Klinik Innenstadt, München, für die sorgfältige Durchführung der statistischen Berechnungen.

5. Versuchsablauf der Studien

5.1. Eichen des pH-Meters

Vor Beginn eines jeden Versuches mußte das pH-Meter (Typ E 603, Metrohm AG, Herisau/Schweiz) geeicht werden. Hierbei wurde die zum Schutz vor Austrocknung in 3-molarer Kaliumchloridlösung aufbewahrte pH-Elektrode (kombinierte Mikrokugelelektrode EA 125, Metrohm AG Herisau/Schweiz) sorgfältig mit destilliertem Wasser gespült, getrocknet und dann nacheinander in Eichlösungen von pH 4,0 und pH 7,0 getaucht. Der vom pH-Meter entsprechend angezeigte Wert wurde am Eichregler korrigiert. Da die Eichung bei einer Temperatur von 20°C erfolgte, wurde nach vollendeter Eichung der Temperaturregler auf die für den Versuch nötige Temperatur von 30°C gestellt (Temperatur der Peptonlösung).

5.2. Testablauf der Tiotidin-Sekretionsstudie

Der mindestens zehn Stunden nüchterne Proband brachte zu Beginn jedes Tests eine Probe seines Morgenurins (Mittelstrahlurin) in einem speziellen Plastikbehälter mit. Anschließend wurde dem Probanden ein peripher venöser Zugang am rechten Unterarm gelegt und Blutproben zur Bestimmung des Plasmaspiegels von Tiotidin und für die hämatologischen und blutchemischen Labortests entnommen. Die erste Blutentnahme wurde als Zeitpunkt "0" Minuten definiert (Abb. 3). Die für die Hämatologie und die Blutchemie entnommenen Blutproben sowie die Probe des Morgenurins wurden sofort dem Labor zur Bestimmung der notwendigen Parameter übergeben. Die mit einem definierten Oxalatzusatz versehene Blutprobe für die Bestimmung des Plasmaspiegels von Tiotidin wurde ebenso wie alle folgenden Blutproben in einem eisgekühlten Behälter gesammelt. Zu den Zeitpunkten 10 Minuten und 20 Minuten

Zeit (Minuten)	Blutentnahme zur Bestim- mung von	Dauer der intragastralen Titration (min)	Weitere Proben und Anweisungen
0	Tiotidin Hämatologie Biochemie		Urinprobe i.v. Kanüle
10	Gastrin		
20	Gastrin		Tabletteneinnahme
90			Magensonde legen
105	Tiotidin Gastrin		Magensaftprobe Peptonprobe 1
115			Peptoninstillation
135	Gastrin	15	
150	Gastrin	30	Peptonprobe 2
165	Gastrin	45	
180	Tiotidin Gastrin	60	Magensaftprobe Peptonprobe 3
210	Gastrin	90	Peptonprobe 4
240	Tiotidin Gastrin	120	Peptonprobe 5
270	Gastrin	150	Peptonprobe 6
300	Tiotidin Gastrin	180	Magensaftprobe Peptonprobe 7

Abb. 3: Zeitplan der Sekretionsstudie mit Tiotidin

wurden zwei Blutproben zur Bestimmung des Nüchtern-gastrins entnommen. Bei diesen und allen folgenden Blutproben wurden jeweils die ersten zwei bis drei Milliliter Blut verworfen, um Verdünnungsfehler durch die Kochsalzinfusion auszuschließen. Im Anschluß an die Blutentnahme zum Zeitpunkt 20 Minuten nahm der Proband unter Aufsicht die für den Versuchstag vorgesehenen Tabletten mit 200 ml Wasser ein. Die Versuchsperson wurde daraufhin angehalten, bis zum Zeitpunkt 90 Minuten in regelmäßigen Abständen einige Schritte zu gehen, um durch diese leichte körperliche Bewegung, die durch die Länge des Infusions-schlauches limitiert war, den Weitertransport der eingenommenen Substanz im Magen-Darm-Trakt zu fördern. In diesem Zeitraum wurde auch mit einer Pipette (100 µl Eppendorf-Pipette, Eppendorf Gerätebau, Hamburg) die erste Probe aus der vorbereiteten und auf 30°C erwärmten wässrigen Peptonlösung zur Bestimmung der Eiweißkonzentration entnommen.

Zum Zeitpunkt 90 Minuten wurde die mit Wasser befeuchtete und somit gleitfähiger gemachte doppellumige Magensonde (Herstellung siehe Seite 18) dem sitzenden Probanden gelegt. 105 Minuten nach Versuchsbeginn wurden zwei weitere Blutproben zur Bestimmung des Plasmaspiegels von Tiotidin und des Serumgastrins abgenommen. Ferner wurden mit einer Plastikspritze (100 ml Wund- und Blasenspritze, Braun Melsungen AG, Melsungen) über die Magensonde ca. 5 ml zur Bestimmung des Tiotidin-Gehaltes aspiriert und in einem Kunststoffröhrchen ins Eisbad gestellt.

Zum Zeitpunkt 115 Minuten wurden 300 ml der 10%igen Peptonlösung (30°C, pH 5,5) über einen Schenkel der doppellumigen Magensonde instilliert, 150 ml davon mittels einer Plastikspritze. Die restlichen 150 ml wurden aus dem Titriergefäß abgelassen. Nach dieser Instillation wurde der Kreislauf der Versuchsanordnung (Abb.2) geschlossen und die Peristaltikpumpe, die den Kreislauf des Mageninhaltes in das Titriergefäß und wieder zurück gewährleistete, eingeschaltet. Vom Zeitpunkt 120 Minuten an bis zum Zeitpunkt

300 Minuten (Versuchsende) wurde in 5-Minuten-Intervallen die jeweilige Menge der zur Titration notwendigen einmolaren Natronlauge, die der Menge der sezernierten Magensäure äquivalent ist, im Protokoll festgehalten und je drei Intervalle zu einem 15-Minuten-Wert zusammengefaßt.

Während der gesamten Dauer der intragastralen Titration (Zeitpunkt 120 Minuten bis 300 Minuten) wurden in definierten Abständen (Abb. 3) weitere Blutproben zur Bestimmung des Serumgastrins und des Plasmaspiegels von Tiotidin entnommen. In 30-minütigen Abständen erfolgten die Entnahmen der Peptonproben aus dem Titriergefäß zur Eiweißkonzentrationsbestimmung, wobei die letzte Probeentnahme zum Zeitpunkt 285 Minuten erfolgte. Ebenfalls aus dem Titriergefäß wurden zu den Zeitpunkten 180 Minuten und 300 Minuten zwei Proben zur Bestimmung des Tiotidin-Gehaltes im Magensaft mittels einer 5 ml Glaspipette aspiriert.

Nach Versuchsende wurden die gewonnenen Blutproben zehn Minuten lang bei 3000 Umdrehungen/Minute zentrifugiert (Zentrifuge Typ J-6B, Fa. Beckmann Instrumente, München) und das erhaltene Serum bzw. Plasma bis zur endgültigen gemeinsamen Bestimmung der gewünschten Parameter bei -20°C tiefgefroren.

Verringerte sich während des Versuches das umgewälzte Volumen an Peptonlösung durch Verlust über den Pylorus, so wurde die verlorene Menge durch 10%ige Peptonlösung (pH 5,5) aus dem Reservegefäß ersetzt und die Volumina im Protokoll festgehalten. Das nach Ende des Tests mittels der Peristaltikpumpe in einen Meßzylinder abgesaugte Peptonvolumen wurde ebenfalls protokolliert. Das über den Pylorus verloren gegangene Volumen an Peptonlösung kann errechnet werden, indem man zum Anfangsvolumen von 700 ml das zugegebene Volumen addiert und von dieser Summe das am Ende abgesaugte Volumen subtrahiert:

$$\text{Peptonverbrauch} = 700 \text{ ml} + \text{Peptonzugabe} - \text{abgesaugtes Volumen}$$

5.3. Testablauf der Sekretionsstudie mit Sekretin und Somatostatin

Der Testablauf dieser Studie unterschied sich nicht wesentlich von dem unter 5.2. beschriebenen. Zum Zeitpunkt "0" Minuten erfolgte nach dem Legen der intravenösen Kanüle die erste Blutabnahme zur Bestimmung des kleinen Blutbildes. Nach 50 Minuten wurde dem Probanden die doppel-lumige Magensonde gelegt. Zu definierten Zeitpunkten (siehe Abb. 4) erfolgten die Blutentnahmen zur Bestimmung der Serumkonzentrationen an Gastrin, Natrium, Kalium, Lipase und Eiweiß. 60 Minuten nach Testbeginn wurde die Peptonlösung instilliert und nach einer Anlaufzeit von 40 Minuten, zum Zeitpunkt 100 Minuten wurde dem Probanden ein zweiter peripher venöser Zugang in die linke Cubital-vene gelegt, durch den die Substanzen Sekretin, Somatostatin oder Placebo mittels eines Perfusors (Perfusor V, Typ 871182, B. Braun Melsungen Ag, Melsungen) mit einer Geschwindigkeit von 12 ml/h infundiert werden konnte. Ebenso wie bei der Tiotidin-Sekretionsstudie wurden zu definierten Zeitpunkten der Peptonlösung Proben zur Bestimmung der Eiweißkonzentration entnommen (siehe Abb. 4). 10 Minuten nach Testende erfolgte zum Zeitpunkt 295 Minuten jeweils eine letzte Blutentnahme zur Erstellung eines zweiten kleinen Blutbildes.

Zeit (Minuten)	Blutentnahme zur Bestim- mung von	Dauer der intragastralen Titration (min)	Weitere Proben und Anweisungen
0	Blutbild		i.v. Kanüle
15	Gastrin, Natrium, Kalium, Kalzium, Lipase, Eiweiß, Blutglukose		
30	Gastrin		
50			Magensonde legen Peptonprobe 1
60			Peptoninstillation
75	Gastrin	15	
100		40	Start der i.v. Medikation
105	Gastrin, Natrium, Kalium, Kalzium, Lipase, Eiweiß, Blutglukose	45	Peptonprobe 2
120	Gastrin	60	
135	Gastrin	75	Peptonprobe 3
150	Gastrin	90	
165	Gastrin, Natrium, Kalium, Kalzium, Lipase, Eiweiß, Blutglukose	105	Peptonprobe 4

Abb.4: Zeitplan der Sekretionsstudie mit Sekretin und Somatostatin

Zeit (Minuten)	Blutentnahme zur Bestim- mung von	Dauer der intragastralen Titration (min)	Weitere Proben und Anweisungen
195	Gastrin	135	Peptonprobe 5
225	Gastrin, Natrium, Kalium, Kalzium, Lipase, Eiweiß, Blutglukose	165	Peptonprobe 6
255	Gastrin	195	Peptonprobe 7
285	Gastrin, Natrium, Kalium, Kalzium, Lipase, Eiweiß, Blutglukose	225	Peptonprobe 8
295	Blutbild		

Abb. 4: Fortsetzung

6. Ergebnisse

6.1. Reproduzierbarkeit der Methode

An acht gesunden Probanden überprüften wir die Reproduzierbarkeit der Methode der intragastralen Säuretitration. Hierbei unterzog sich jeder Proband vier standardisierten peptonstimulierten Sekretionsversuchen. Die Abstände zwischen den einzelnen Testtagen betrugen mindestens drei Tage. Abbildung 5 zeigt die 3-stündige Säureproduktion, angegeben in $\text{mmol H}^+/\text{3h}$. Der errechnete Variationskoeffizient beträgt 10,1 % ($\bar{x}$) mit einer Schwankungsbreite von 5,7 bis 17,3 %. Die Säuresekretion der acht Probanden während der vier Placebo-Sekretionsanalysen, angegeben in $\text{mmol H}^+/\text{15 min}$ sind in Abbildung 6 dargestellt.

6.2. Tiotidin-Sekretionsstudie

6.2.1. Fallzahlen der Studie

Da, wie Seite 9 erläutert, diese Studie vorzeitig abgebrochen werden mußte, konnte die vorhergesehene Fallzahl ($n = 10$) nicht eingehalten werden. Der vollständige intra-individuelle Vergleich bei allen Dosierungen konnte bei sechs Probanden durchgeführt werden. Diese Fallzahl wurde bei der Darstellung der Ergebnisse dieser Sekretionsstudie gewählt.

6.2.2. Säuresekretion

Bereits zum Zeitpunkt 135 Minuten (Abb. 7), also 15 Minuten nach Instillation der Peptonlösung betrug die mittlere Säuresekretion pro 15 Minuten ($\bar{x} \pm \text{SEM}$) unter Placeboapplikation $4,6 \pm 2,0 \text{ mmol H}^+/\text{15 min}$, stieg während der

nächsten 60 Minuten auf den Höchstwert von $7,3 \pm 1,6$ mmol H^+ /15 min, um dann bis zum Versuchsende (Zeitpunkt 300 Minuten) eine plateauförmige Sekretion mit Werten zwischen $5,2 \pm 1$ und $6,3 \pm 1,5$ mmol H^+ /15 min zu erreichen. Bei einer Dosis von 50 mg Tiotidin reduzierte sich die Säuresekretion 15 Minuten nach der Peptoninstillation auf $1,0 \pm 0,6$ mmol H^+ /15 min und zeigte anschließend einen stetigen Anstieg auf $4,7 \pm 1,4$ mmol H^+ /15 min zum Zeitpunkt 285 Minuten bzw. $4,2 \pm 1,2$ mmol H^+ /15 min

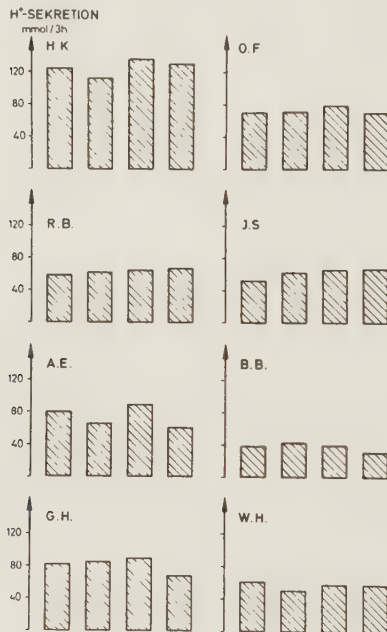


Abb. 5: 3-stündige Säureproduktion (mmol H^+ /3h) von acht gesunden Probanden mit je vier standardisierten peptonstimulierten Sekretionsversuchen.

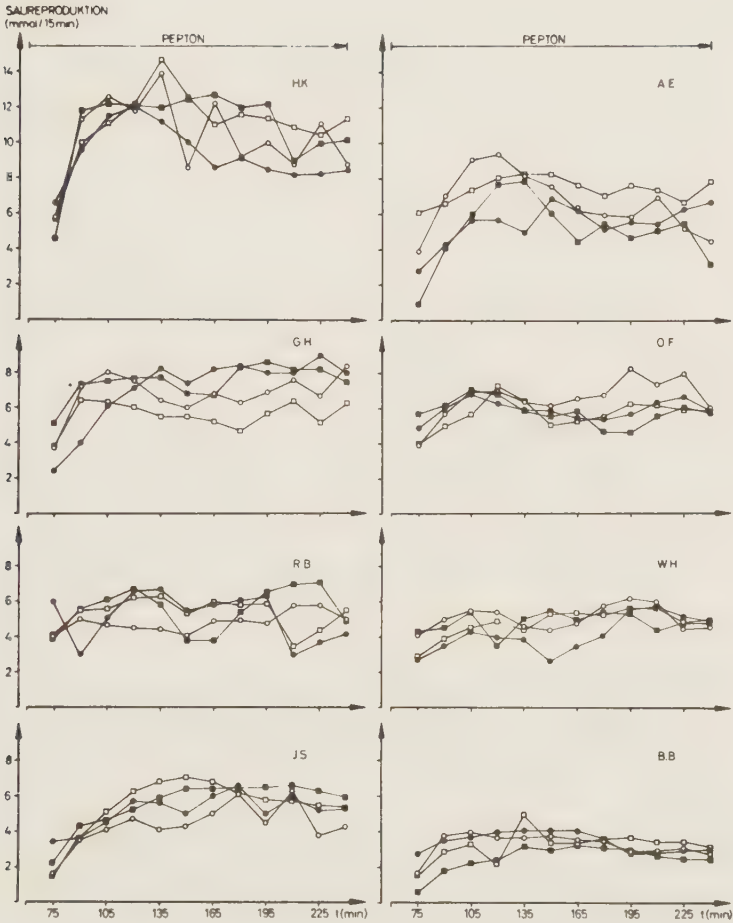


Abb. 6: Einzelwerte der Säuresekretion ($\text{mmol H}^+ / 15 \text{ min}$) von acht gesunden Probanden mit je vier standardisierten peptonstimulierten Sekretionsversuchen.

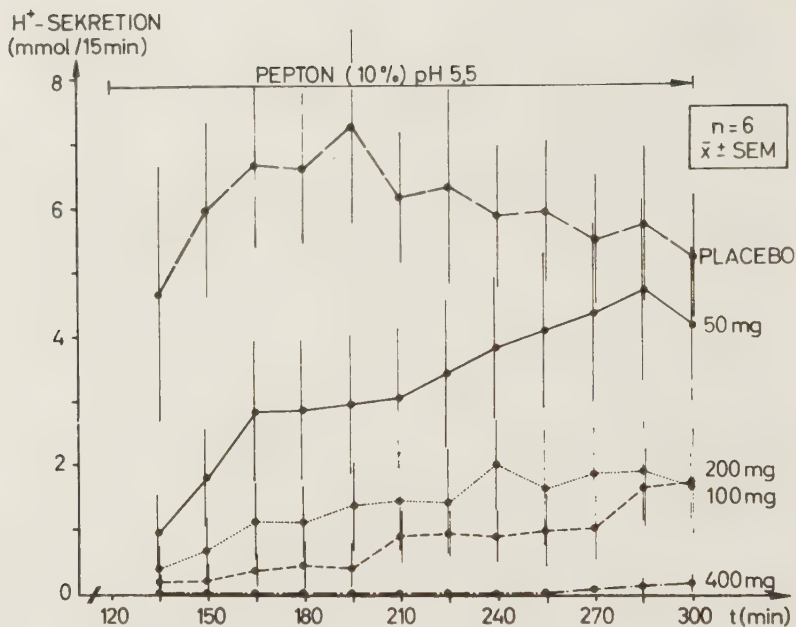


Abb. 7: Mittelwerte ($\bar{x} \pm \text{SEM}$) der Säuresekretion (mmol H⁺/15 min) von sechs Probanden nach der bei 20 Minuten erfolgten Einnahme von Placebo, 50 mg, 100 mg, 200 mg und 400 mg Tiotidin.

15 min zum Testende. Hierbei waren die gemessenen Werte vom Zeitpunkt 135 Minuten bis zum Zeitpunkt 240 Minuten gegenüber der Placebokontrolle statistisch signifikant unterschiedlich ($p < 0,05$). Die Dosen 100 mg und 200 mg Tiotidin verminderten die Säureproduktion 15 Minuten nach Peptoninstillation auf $0,4 \pm 0,3$ bzw. $0,2 \pm 0,1$ mmol H⁺/15 Minuten. Auch diese beiden Kurven zeigen einen Anstieg bis hin zum Testende, jedoch nur auf Werte von $1,7 \pm 0,5$ bzw. $1,7 \pm 0,8$ mmol H⁺/15 min. Bei der Dosierung von 400 mg war bis zum Zeitpunkt 240 Minuten keine Säuresekretion meßbar. Die ab hier einsetzende Säureproduktion stieg bis

zum Testende auf $0,2 \pm 0,1$ mmol H^+ /15 min. Sowohl die Dosierung 100 mg als auch die Dosen 200 mg und 400 mg Tiotidin unterschieden sich während der ganzen Testdauer signifikant ($p < 0,05$) von Placebo. 50 mg Tiotidin zeigten gegenüber 100 mg nur zum Zeitpunkt 285 Minuten einen signifikanten Unterschied ($p < 0,05$), die Dosen 50 mg gegenüber 200 mg und 50 mg gegenüber 400 mg vom Zeitpunkt 255 Minuten bis zum Testende. Nicht signifikant unterschiedlich waren 100 mg gegenüber 200 mg und 200 mg gegenüber 400 mg, während der Vergleich von 100 mg mit 400 mg während der letzten 15 Minuten zwei signifikant unterschiedliche Werte erbrachte ($p < 0,05$).

Wie auch aus Abbildung 7 zu ersehen, läßt sich für die einzelnen Dosierungen von Tiotidin eine Wirkungsbeziehung in Anhängigkeit von der Dosishöhe erkennen, wobei die Dosis von 400 mg bis zum Zeitpunkt 240 Minuten (120 Minuten nach Peptoninstillation) die mittlere Säuresekretion gänzlich supprimierte.

6.2.3. Gesamtsäureverhalten

Bei der Betrachtung der Gesamtsäuresekretion pro drei Stunden ($\bar{x} \pm SEM$; Zeitpunkt 120 Minuten bis 300 Minuten) bewirkt die Dosis von 50 mg Tiotidin gegenüber der Placebosekretion von 72 ± 14 mmol H^+ /3h eine Minderung der Sekretion auf 39 ± 14 mmol H^+ /3h (Abb. 8; Tab. 2). 100 mg der Substanz supprimieren die Magensäureproduktion auf 17 ± 8 mmol H^+ /3h, 200 mg auf 10 ± 5 mmol H^+ /3h und 400 mg auf $0,5 \pm 0,3$ mmol H^+ /3h. In Prozentzahlen ausgedrückt bringen 50 mg, 100 mg, 200 mg bzw. 400 mg Tiotidin eine Hemmung der Gesamtsäure von 46%, 77%, 87% bzw. 99% gegenüber der Sekretion unter Placebo. Der statistische Vergleich (Wilcoxon-Test für Paardifferenzen) erbrachte, daß die Gesamtsäuresekretion unter 50 mg, 100 mg, 200 mg und 400 mg der Substanz gegenüber der unter Placebo signifikant ($p < 0,05$) unterschiedlich war. Diese Signifikanz zeigte

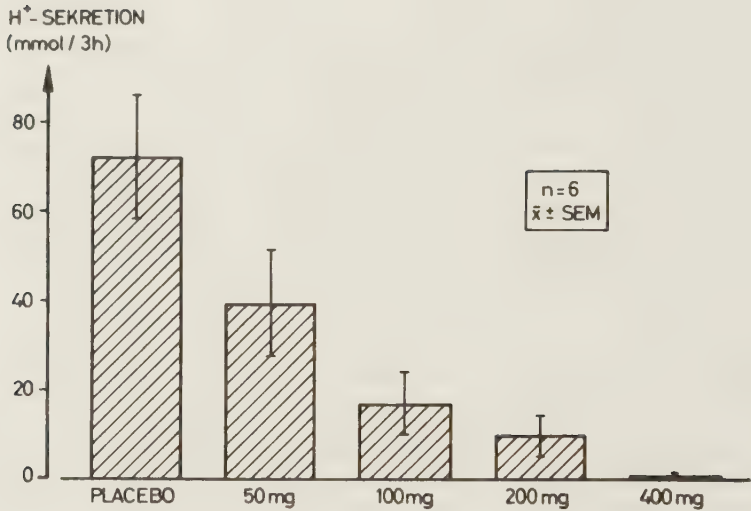


Abb. 8: Mittelwertdarstellung ($\bar{x} \pm \text{SEM}$) der Gesamtsäuresekretion (mmol H⁺/3h) von sechs Probanden unter Placebo, 50 mg, 100 mg, 200 mg und 400 mg Tiotidin.

Proband	Placebo	50 mg	100 mg	200 mg	400 mg
1	123,9	72,3	21,7	14,4	0,2
2	29,2	3,1	2,2	0,2	0,2
3	39,8	10,1	0,4	0,2	0,2
4	93,8	65,5	51,0	29,4	1,8
5	69,5	24,8	7,8	0,6	0,3
6	74,8	59,7	15,5	12,5	0,4
$\bar{x}$	71,8	39,1	16,6	9,5	0,5
SEM	14,2	12,4	7,6	4,8	0,3

Tab.2: Gesamtsäuresekretion (mmol H⁺/3h) von sechs Probanden nach oraler Gabe von Placebo, 50 mg, 100 mg, 200 mg und 400 mg Tiotidin.

sich auch beim Vergleich von 50 mg mit 100 mg, 200 mg und 400 mg und bei der Dosis von 100 mg gegenüber 200 mg und 400 mg. Nicht signifikant hingegen waren die Gegenüberstellungen von 50 mg mit 100 mg und 200 mg mit 400 mg.

6.2.4. Gastrinverhalten

Die Nüchterngastrinwerte ($\bar{x} \pm \text{SEM}$) der sechs Probanden zu den Zeitpunkten 10 Minuten und 20 Minuten lagen im Bereich von 18 ± 5 bis 28 ± 13 pg/ml und zeigten bis zur Minute 105 (dritter Basalwert) in allen gewählten Dosierungen und unter Placebomedikation einen leichten Anstieg auf Werte zwischen 23 ± 8 und 39 ± 11 pg/ml (Abb.9). Die ersten nach Beginn der intragastralen Titration gemessenen Werte (zum Zeitpunkt 135 Minuten) zeigten einen

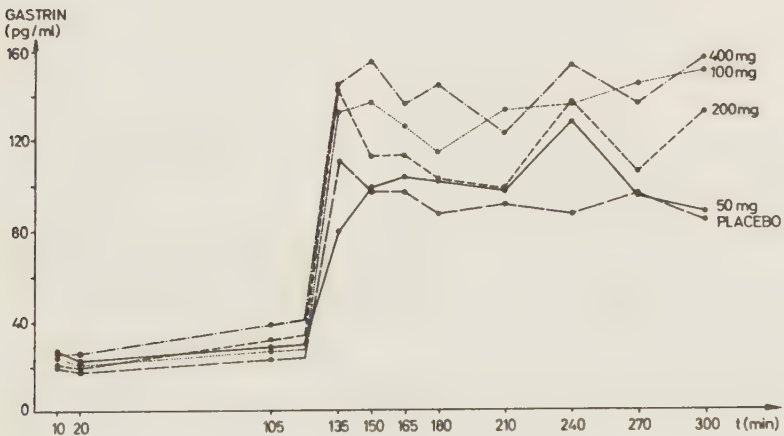


Abb. 9: Mittleres Serumgastrinverhalten ($\bar{x}$ in pg/ml) von sechs Probanden vor und nach der bei 20 Minuten erfolgten Einnahme von Placebo, 50 mg, 100 mg, 200 mg und 400 mg Tiotidin.

deutlichen, wenn auch für die einzelnen Dosierungen unterschiedlichen Anstieg des Serumgastrins in den Bereich von 78 ± 36 pg/ml (50 mg) bis 145 ± 75 pg/ml (400 mg).

Unter Placebo fällt das Serumgastrin, ausgehend von einem "peak" von 112 ± 69 pg/ml (135 Minuten), langsam ab auf 88 ± 40 pg/ml (180 Minuten), um dann zwischen Werten von 85 ± 31 und 97 ± 42 pg/ml plateauförmig zu verlaufen.

Die Peptonstimulation während der 50 mg-Dosierung bewirkte nach einem initialen steilen Serumgastrinanstieg ein flacheres Ansteigen auf 104 ± 62 pg/ml (165 Minuten), gefolgt von einem Abfallen auf 98 ± 49 pg/ml (210 Minuten). Nach einem Gipfelwert von 128 ± 79 pg/ml zum Zeitpunkt 240 Minuten fielen die Gastrinwerte zum Testende auf 88 ± 50 pg/ml ab.

Bei der Dosis von 100 mg Tiotidin folgte nach einem Anstieg der Gastrinwerte auf 137 ± 60 pg/ml und einem Sinken auf 115 ± 50 pg/ml (180 Minuten) ein stetiges Steigen der Gastrinkonzentrationen auf den Endwert von 151 ± 67 pg/ml. Das Serumgastrin fiel unter der Gabe von 200 mg Tiotidin nach dem peptonbedingten Anstieg auf 143 ± 78 pg/ml (135 Minuten) bis zum Wert von 98 ± 48 pg/ml und erreichte nach einem weiteren "peak" von 138 ± 80 pg/ml zum Zeitpunkt 240 Minuten den Endwert 133 ± 75 pg/ml.

Der stärkste Anstieg der Gastrinkonzentration zeigte sich bei der 400 mg-Medikation. Hier erreichten die Gastrinwerte zum Zeitpunkt 150 Minuten 155 ± 92 pg/ml, schwankten dann in einem ständigen Abfallen und Ansteigen zwischen 135 ± 65 und 155 ± 97 pg/ml und strebten am Testende dem höchsten Mittelwert von 157 ± 87 pg/ml zu.

Die statistische Berechnung mit dem Wilcoxon-Test für Paardifferenzen ergab beim Vergleich von Placebo und 100 mg Tiotidin zum Zeitpunkt 150 Minuten, bei Placebo gegenüber 400 mg zu den Zeitpunkten 20 Minuten und 105 Minuten und bei der Dosis von 200 mg gegen 400 mg zum Zeitpunkt 20 Minuten signifikant unterschiedliche Serumgastrinkonzentrationen ($p < 0,05$). Zu allen anderen Zeitpunkten wurde in allen Dosierungen gegenüber Placebo keine Signifikanz

festgestellt. Vergleicht man die Kurven der einzelnen Gastrinkonzentrationen unter den verschiedenen Dosierungen und Placebo miteinander, so läßt sich keine substanzbezogene signifikante Wirkung von Tiotidin auf das Serumgastrinverhalten feststellen.

Durch Integration der Fläche unter dem Gastrinprofil der Gastrinkonzentrations-Zeitkurve (Abb. 9) nach der Sehnentrapezregel läßt sich die peptonstimulierte Gastrinfreisetzung besser qualifizieren. Hierzu wurde die "integrated total amount of gastrin" (ITAG) errechnet, die sowohl die basale als auch die postprandiale Gastrinsekretion berücksichtigt. Tabelle 3 stellt die für Placebo und die einzelnen Dosierungen von Tiotidin errechneten ITAG-Werte gegenüber. Eine statistische Signifikanz konnte auch hier nicht nachgewiesen werden.

Dosierung	ITAG
Placebo	15,3 $\pm$ 6,9
50 mg	16,8 $\pm$ 9,4
100 mg	22,2 $\pm$ 9,8
200 mg	19,3 $\pm$ 9,9
400 mg	23,5 $\pm$ 13,8

Tab. 3: Mittelwerte ($\bar{x} \pm$ SEM) der ITAG ("integrated total amount of gastrin") ($\text{ng} \cdot \text{h} \cdot \text{ml}^{-1}$) unter der Applikation von Placebo, 50 mg, 100 mg, 200 mg und 400 mg Tiotidin bei sechs Probanden.

6.2.5. Tiotidinkonzentrationen im Plasma

Das Verhalten der Plasmakonzentrationen von Tiotidin zeigt Abbildung 10. Die zu Versuchsbeginn entnommenen Proben (Zeitpunkt 0 Minuten) ergaben keinen Hinweis auf möglicherweise von vorhergehenden Versuchen noch vorhan-

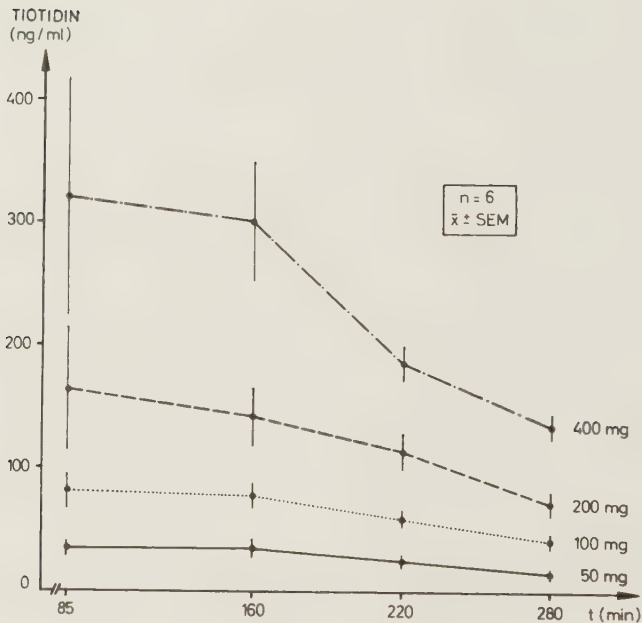


Abb. 10: Mittelwerte ($\bar{x} \pm \text{SEM}$) der Tiotidin-Serumkonzentrationen (ng/ml) von sechs Probanden nach der bei 20 Minuten erfolgten oralen Gabe von 50 mg, 100 mg, 200 mg und 400 mg Tiotidin. (Die Einzelwerte sind in Tab. 4 zusammengestellt).

dene Konzentrationen an Tiotidin. 85 und 160 Minuten nach Einnahme einer Dosis von 50 mg Tiotidin (Zeitpunkte 105 und 180 Minuten) betrug die Plasmakonzentration ($\bar{x} \pm \text{SEM}$) 34 ± 6 ng/ml (Tab. 4). Sie sank dann, 220 Minuten nach Applikation, auf 24 ± 5 ng/ml und betrug gegen Versuchs-ende noch 15 ± 4 ng/ml.

100 mg der Substanz bewirkten einen Plasmaspiegel von 81 ± 14 ng/ml am ersten Meßpunkt (105 Minuten), der, abfallend über Werte von 77 ± 11 und 59 ± 7 ng/ml, den gemessenen Endwert 40 ± 6 ng/ml erreichte. 85 Minuten nach

Dosis	Zeit nach oraler Gabe				
	vor Einnahme				
		0'	85'	160'	220'
50 mg	Ø	34,2	33,7	23,9	14,8
		±5,8	±6,5	±4,9	±3,6
100 mg	Ø	81,3	76,8	58,5	40,3
		±14,4	±10,8	±6,6	±6,3
200 mg	Ø	164,3	151,7	113,6	71,3
		±49,5	±25,4	±15,7	±9,8
400 mg	Ø	320,7	301,2	185,5	134,0
		±95,4	±47,2	±14,3	±10,4

Tab. 4: Mittelwerte ($\bar{x} \pm \text{SEM}$) der Serumspiegel (ng/ml) an Tiotidin vor und zu vier Zeitpunkten nach der Einnahme von 50 mg, 100 mg, 200 mg und 400 mg bei sechs Probanden. (Ø: Die Konzentrationen lagen unter der Nachweisgrenze von 5 ng/ml).

der Einnahme von 200 mg Tiotidin befanden sich 164 ± 50 ng/ml der Substanz im Plasma. Hier sank die Konzentration auf 152 ± 25 ng/ml (Zeitpunkt 180 Minuten), 113 ± 16 ng/ml (240 Minuten) und betrug gegen Testende noch 71 ± 10 ng/ml. Den höchsten gemessenen Plasmawert von 321 ± 95 ng/ml erreichten 400 mg des Pharmakons 85 Minuten nach oraler Gabe. Auch hier verminderten sich die Konzentrationen während der Versuchsdauer, sodaß sie zum Zeitpunkt 180 Minuten 301 ± 47 ng/ml und zum Zeitpunkt 240 Minuten 186 ± 14 ng/ml betrugen. Zum Testende waren noch 134 ± 10 ng/ml im Plasma nachzuweisen.

Die nach den jeweiligen Dosierungen erreichten Plasmaspiegel an Tiotidin unterschieden sich nach dem Wilcoxon-Test für Paardifferenzen signifikant ($p < 0,05$). Nur zum Zeitpunkt 240 Minuten konnte bei 200 mg versus 400 mg keine Signifikanz errechnet werden.

6.2.6. Tiotidin-Konzentrationen im Magensaft

Die jeweils 85, 160, und 280 Minuten nach der Applikation der Substanz entnommenen Magensaftproben zur Bestimmung der sich noch im Magen befindlichen Konzentration an Tiotidin zeigten, daß nach der Gabe von 50 mg bei zwei Probanden zum Zeitpunkt 105 Minuten noch 222 µg/ml bzw. 228 µg/ml Tiotidin nachweisbar waren (Tab. 5). Zum gleichen Zeitpunkt wurden nach der Gabe von 100 mg bei vier Probanden noch Restkonzentrationen von 85, 19, 343 bzw. 89 µg Tiotidin/ml Magensaft gemessen. Die Dosierung von 200 mg erbrachte bei nur einem Probanden zum ersten Meßzeitpunkt eine Tiotidin-Konzentration von 476 µg/ml, zum Zeitpunkt 180 Minuten den Wert von 25 µg/ml und zum Testende 10 µg/ml. Unter der höchsten verwendeten Dosierung von 400 mg konnten bei drei Probanden Restkonzentrationen des Pharmakons gemessen werden. Ein Proband zeigte nur zum Zeitpunkt 105 Minuten eine Substanzkonzentration von 7 µg/ml, bei einem zweiten Probanden wurden 159 µg/ml (105 Minuten) und 10 µg/ml (180 Minuten) bestimmt und bei dem dritten Probanden verblieben 484 µg, 12 µg und 6 µg Tiotidin/ml zu den Zeitpunkten 105, 180 bzw. 300 Minuten im Magen. Bei allen anderen Probanden und zu allen anderen Zeitpunkten waren keine Restkonzentrationen von Tiotidin im aspirierten Magensaft feststellbar, d.h. die Konzentrationen lagen unter der Nachweisgrenze von 5 µg/ml.

Dosierung									
50 mg			100 mg			200 mg			400 mg
Zeit nach oraler Gabe (Minuten)									
Proband	85	160	280	85	160	280	85	160	280
1	Ø	Ø	Ø	85	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø
2	222,1	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø
3	Ø	Ø	Ø	18,8	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø
4	228,8	Ø	Ø	342,9	Ø	Ø	476,3	25,3	12,3
5	Ø	Ø	Ø	89,2	Ø	Ø	Ø	Ø	6,4
6	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø
							7,5	Ø	Ø
							Ø	Ø	Ø
							Ø	Ø	Ø
							483,6	10,4	6,4
							Ø	Ø	Ø
							158,8	10,4	Ø

Tab. 5: Iotidin-Konzentrationen des Magensaftes von sechs Probanden in µg/ml nach der Gabe von verschiedenen oralen Dosen von Iotidin.
(Ø: Konzentration unter der Nachweisgrenze von 5 µg/ml)

6.2.7. Dosis-Wirkungsbeziehung

Orientierend an der drei-stündigen Gesamtsäuresekretion (siehe 6.2.3.) konnte den verwendeten einzelnen Substanzmengen von 50 mg, 100 mg, 200 mg und 400 mg Tiotidin eine dosisabhängige Hemmung des Säureverhaltens zugeordnet werden (Abb. 11).

Die Berechnung der Fläche unter der Plasmakonzentrations-Zeitkurve ("area under the plasma concentration time curve" = AUC) (Abb. 10) nach der Sehentrapezregel erlaubt eine physiologischere Betrachtung der Dosis-Wirkungsbeziehung, da die AUC als Maß für die Bioverfügbarkeit eines Medikaments angesehen werden kann. Die Abbildung 12 zeigt die aus der Berechnung der linearen Regression resultierende Regressionsgerade ($r = 0,82$; $p < 0,001$; $y = 42,62 + 21,22 \cdot \ln x$) bei der Betrachtung der ermittelten AUC-Werte versus pro-

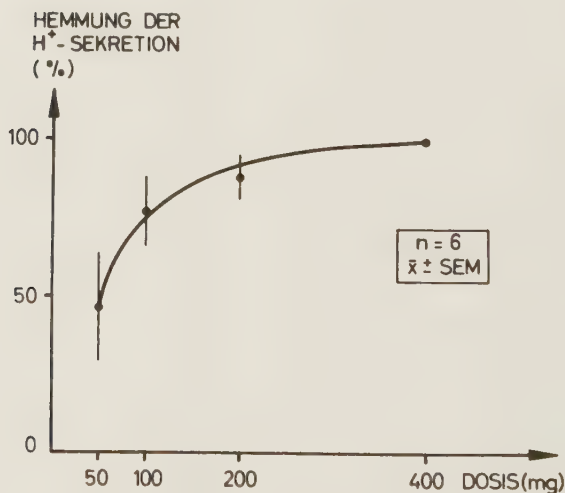


Abb. 11: Mittelwerte ($\bar{x} \pm \text{SEM}$) der bei sechs Probanden durch 50 mg, 100 mg, 200 mg und 400 mg Tiotidin erzielten prozentualen Hemmung der 3-stündigen Gesamtsäuresekretion.

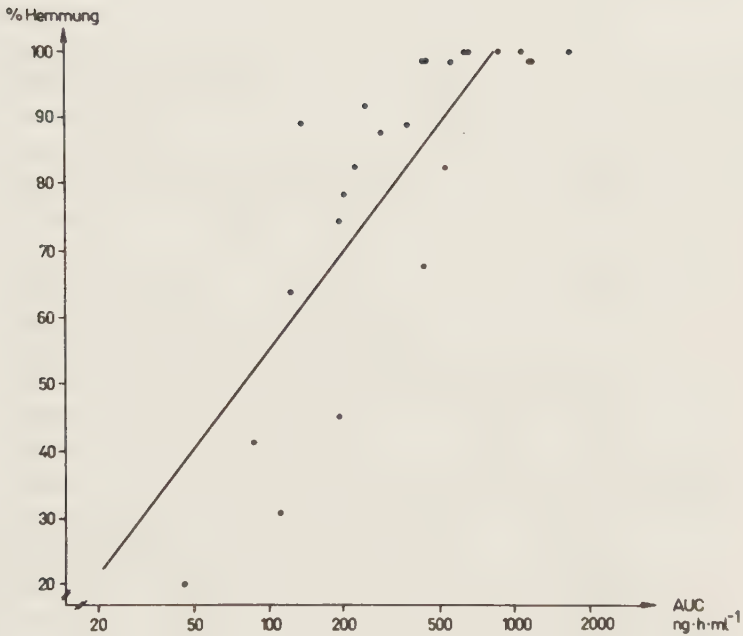


Abb. 12: Regressionsgerade der berechneten AUC-Werte ("area under the plasma concentration time curve") ($\text{ng} \cdot \text{h} \cdot \text{ml}^{-1}$) versus der erzielten prozentualen Hemmung der 3-stündigen Gesamtsäuresekretion.

zentualer Hemmung.

Auch die entsprechenden Mittelwerte der AUC zeigen eine Korrelation zu den Dosierungsmengen. Folgende Übersicht stellt die gewählten Dosierungen, die errechneten AUC-Mittelwerte und die jeweils erreichte Hemmung der Gesamtsäuresekretion gegenüber:

Dosierung (mg Tiotidin)	Mittelwerte der AUC in $\text{ng} \cdot \text{h} \cdot \text{ml}^{-1}$	Hemmung der Gesamtsäure- sekretion/3h ($\bar{x} \pm \text{SEM}$) in %
50	114,7 $\pm$ 20,2	53,4 $\pm$ 11,0
100	273,6 $\pm$ 38,6	81,3 $\pm$ 7,7
200	538,6 $\pm$ 109,3	89,7 $\pm$ 5,0
400	1018,9 $\pm$ 164,3	99,3 $\pm$ 0,3

6.2.8. Verhalten der hämatologischen Parameter

Die vor dem ersten abgeleisteten Test bestimmten hämatologischen Parameter dienten der Dokumentation der Normalität der Probanden. Jeweils vor den folgenden Sekretionsversuchen und nach Abschluß der Testserie durchgeführte Untersuchungen sollten mögliche Auswirkungen der Substanz auf das hämatologische System der Probanden aufdecken. Tabelle 6 zeigt die Mittelwerte ($\bar{x} \pm \text{SEM}$) der Leukozyten und Erythrozyten, des Hämoglobins, des Hämatokrits, der Thrombozyten, der Blutkörperchensenkung und des Blutzuckers von sechs Probanden zu den angegebenen Zeitpunkten. Der statistische Vergleich mit Hilfe des Wilcoxon-Tests unter den Dosierungen 50 mg, 100 mg, 200 mg und 400 mg ergab eine signifikante ($p < 0,05$) Senkung der Erythrozytenzahl gegenüber Placebo und ein signifikantes Absinken des Hämoglobins unter den Dosierungen 50 mg und 100 mg versus Placebo. Der Hämatokrit war vor allen Dosierungen und bei der Nachuntersuchung gegenüber der Voruntersuchung signifikant vermindert. Alle anderen gemessenen hämatologischen Parameter wiesen keine statistisch signifikanten Veränderungen auf.

6.2.9. Verhalten der biochemischen Parameter

Die Ergebnisse der Konzentrationsmessung von Harnstoff-Stickstoff, Kreatinin, Gesamtbilirubin, GOT, GPT, APH, Gamma-GT, Natrium, Kalium und Gesamteiweiß im Serum, dessen Abnahmen zu den gleichen Zeitpunkten wie die der hämatologischen Untersuchungen erfolgten, sind in Tabelle 7 zusammengefaßt. Der Wilcoxon-Test für Paardifferenzen ergab hier bei allen Parametern keinerlei auf Tiotidin zurückzuführende signifikante Veränderungen.

Zeitpunkt der Abnahme	Leukos	Erys	Hb (g%)	Hkt (%)	Thrombos	BKS	BZ (mg%)
vor Placebo	6167 ±273	5,37 ±0,17	16,3 ±0,3	46,5 ±0,8	248500 ±27675	2±1/5±2	90 ±5
vor 50 mg	5983 ±255	4,89 ±0,18	15,2 ±0,4	42,5 ±0,8	247800 ±29754	3±1/8±2	100 ±7
vor 100 mg	6533 ±325	5,02 ±0,20	15,4 ±0,5	43,2 ±1,4	237300 ±40932	2±1/6±2	97 ±5
vor 200 mg	5717 ±332	4,86 ±0,26	15,6 ±0,4	41,9 ±1,6	239800 ±17081	2±1/5±2	99 ±6
vor 400 mg	6267 ±349	4,91 ±0,25	15,5 ±0,6	41,0 ±1,7	258600 ±30948	2±1/6±2	97 ±1
Nachunter- suchung	6533 ±505	5,11 ±0,16	15,6 ±0,3	44,0 ±0,7	266000 ±31241	2±1/5±2	95 ±5

Tab. 6: Mittelwerte ($\bar{x} \pm \text{SEM}$) von Leukozyten (Leukos), Erythrozyten (Erys), Hämoglobin (Hb), Hämatokrit (Hkt), Thrombozyten (Thrombos), Blutkörperchensenkung (BKS) und Blutzucker (BZ) bei sechs Probanden zu den angegebenen Zeitpunkten.

Zeitpunkt der Abnahme	HS-N (mg/dl)	Krea (mg/dl)	Bili (mg/dl)	GOT (U/l)	GPT (U/l)	APH (U/l)	Gamma-GT (U/l)	Na (mval/l)	K (mval/l)	GE (g/dl)
vor Placebo	16,2 ±1,8	1,1 ±0,1	0,8 ±0,2	11,7 ±1,4	15,0 ±2,1	109 ±7	19,2 ±5,3	144 ±1	4,3 ±0,1	7,1 ±0,2
vor 50 mg	14,7 ±1,5	1,0 ±0,1	0,8 ±0,1	15,5 ±1,6	15,2 ±2,3	103 ±12	15,0 ±3,5	145 ±1	4,2 ±0,1	7,1 ±0,1
vor 100 mg	15,9 ±1,2	0,9 ±0,1	0,5 ±0,1	14,3 ±3,1	15,3 ±2,6	100 ±7	14,2 ±4,1	142 ±2	4,2 ±0,1	7,2 ±0,2
vor 200 mg	16,2 ±1,5	0,9 ±0,1	0,6 ±0,1	12,8 ±1,1	15,5 ±1,5	105 ±9	16,5 ±3,0	142 ±2	4,0 ±0,1	7,3 ±0,1
vor 400 mg	15,6 ±1,9	1,0 ±0,1	0,7 ±0,1	15,0 ±2,0	16,0 ±2,5	95 ±3	17,0 ±3,7	141 ±2	4,2 ±0,1	7,0 ±0,2
Nachunter- suchung	16,1 ±1,9	0,9 ±0,1	0,7 ±0,1	15,0 ±2,0	15,5 ±2,8	105 ±11	16,5 ±2,8	142 ±2	4,1 ±0,1	6,9 ±0,3

Tab. 7: Mittelwerte ($\bar{x} \pm \text{SEM}$) von Harnstoff-Stickstoff (HS-N), Kreatinin (Krea), Gesamt-bilirubin (Bili), GOT, GPT, APH, Gamma-GT, Natrium (Na), Kalium (K) und Gesamteiweiß (GE) von sechs Probanden zu den angegebenen Zeitpunkten.

6.2.10. Urinstatus

Die Erhebung des Urinstatus umfaßte die Suche nach Eiweiß, Glukose und Urobilinogen, sowie die Beurteilung des Urinsediments. Tabelle 8 gibt jeweils die Anzahl der Probanden an, bei denen die Harnuntersuchung nach den aufgeführten Parametern positiv ausfiel. Hierbei blieben jedoch die gefundenen Spuren bzw. Zellzahlen im Normbereich. Die Untersuchungen wurden alle mit dem von den Probanden jeweils zum Versuchstermin mitgebrachten Morgenurin (Mittelstrahlurin) durchgeführt.

Zeitpunkt der Urin- probe	EW	Gluc	Ubg	Ur	Leu	Ery	hZ	Ca-Ox	PE
vor Placebo	-	-	-	-	3	1	-	1	-
vor 50 mg	-	-	-	3	2	2	-	1	1
vor 100 mg	-	-	-	3	1	-	-	1	1
vor 200 mg	-	-	-	1	3	-	1	1	2
vor 400 mg	-	-	-	-	3	1	1	1	-
Nachunter- suchung	-	-	1	-	3	2	-	1	-

Tab. 8: Ergebnisse der Harnuntersuchung auf Eiweiß (EW), Glukose (Gluc), Urobilinogen (Ubg), Urate (Ur), Leukozyten (Leu), Erythrozyten (Ery), hyaline Zylinder (hZ), Kalzium-Oxalat (Ca-Ox) und Plattenepithel (PE) bei sechs Probanden zu den angegebenen Zeitpunkten. Die jeweilige Ziffer gibt die Anzahl der Probanden an, bei denen das Ergebnis der entsprechenden Harnuntersuchung positiv war.

6.2.11. Subjektive Nebenwirkungen

Von den sechs Probanden, die nach jedem Test und zu Beginn des folgenden Tests nach möglichen Nebenwirkungen von Tiotidin befragt wurden, gab einer an, am Nachmittag des Testtages mit 100 mg einen breiigen Stuhlgang gehabt zu haben. Ein zweiter Proband klagte nach dem Test mit 100 mg Tiotidin ebenfalls über breiigen Stuhl und nach der Dosis von 200 mg über leichte Kopfschmerzen am Testnachmittag. Unter der Dosis von 400 mg der Substanz kam es bei einem Probanden am Testnachmittag zu mehrmaligem Durchfall. In Tabelle 9 sind die aufgetretenen Nebenwirkungen zusammengestellt. Andere Nebenwirkungen als die hier aufgeführten traten nicht auf, sodaß man im Rahmen dieser Untersuchungen Tiotidin als eine gut verträgliche und an Nebenwirkungen arme Substanz bezeichnen kann.

Nebenwirkungen	Placebo	Dosierung			
		50 mg	100 mg	200 mg	400 mg
breiiger Stuhl	0/6	0/6	1/6	1/6	0/6
bzw.					
Diarrhoe	0/6	0/6	0/6	0/6	1/6
leichte	0/6	0/6	1/6	0/6	0/6
Kopfschmerzen					

Tab. 9: Nebenwirkungen von Tiotidin bei sechs Probanden nach verschiedenen Dosierungen und Placebo.

6.2.12. Peptonkonzentration und Peptonvolumina

6.2.12.1. Eiweißkonzentration der Petonlösung

Während der gesamten Testdauer wurden zu definierten Zeitpunkten (siehe Abb. 3) Proben zur Bestimmung der Eiweißkonzentration der Bacto-Peptonlösung entnommen. Die Ergebnisse dieser Konzentrationsbestimmungen bis zum Zeitpunkt 300 Minuten sind in Abbildung 13 dargestellt. Ausgehend von einem mittleren Eiweißgehalt ($\bar{x} \pm \text{SEM}$) von $5,2 \pm 0,14 \text{ g\%}$ unter Placebo die Konzentration über $3,8 \pm 0,35 \text{ g\%}$ (180 Minuten) zum Endwert von $3,0 \pm 0,42 \text{ g\%}$ ab. Unter der Dosierung von 50 mg Tiotidin ergab die Messung zu Testbeginn einen Eiweißgehalt von $5,3 \pm 0,13 \text{ g\%}$, der 30 Minuten später $4,8 \pm 0,09 \text{ g\%}$ betrug und dann bis hin zum Testende linear auf $3,3 \pm 0,45 \text{ g\%}$ abfiel.

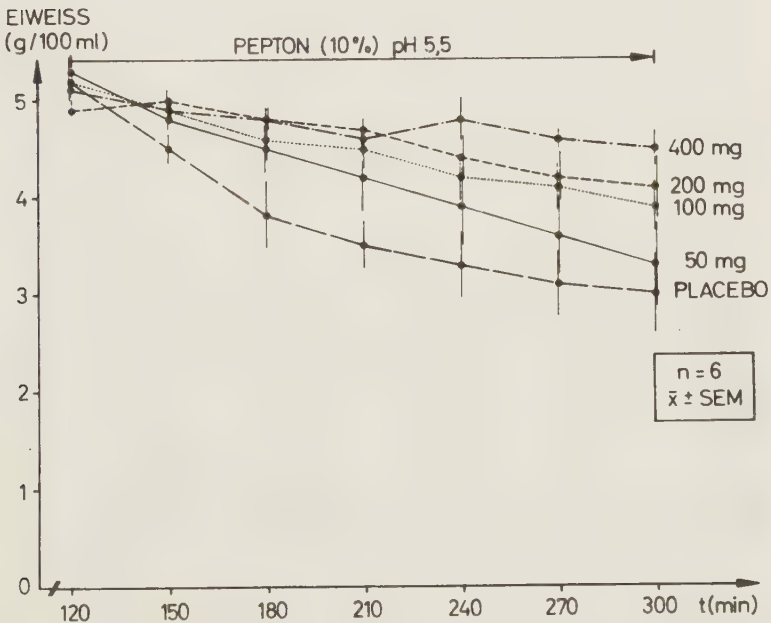


Abb. 13: Mittelwertdarstellung ($\bar{x} \pm \text{SEM}$) der Eiweißkonzentration (g/100 ml) der bei sechs Probanden verwendeten Peptonlösungen unter der Dosierung von 50 mg, 100 mg, 200 mg und 400 mg Tiotidin.

Von $5,2 \pm 0,08$ g% ausgehend sank nach Gabe von 100 mg Tiotidin die Peptonkonzentration auf $4,6 \pm 0,18$ g% (180 Minuten) und erreichte zum Zeitpunkt 300 Minuten $3,9 \pm 0,23$ g%. Ein noch geringerer Konzentrationsabfall war bei der Applikation von 200 mg der Substanz zu verzeichnen. Hierbei betrug die initiale Konzentration $4,9 \pm 4,12$ g%, stieg 30 Minuten später auf $5,0 \pm 0,11$ g% und verminderte sich bis zum Ende des Versuches auf $4,13 \pm 0,32$ g%. Die geringsten Eiweißverluste traten nach der Gabe von 400 mg auf. Die Konzentrationsmessung ergab hier einen Anfangswert von $5,1 \pm 0,09$ g%. Zum Zeitpunkt 240 Minuten war der Eiweißgehalt auf $4,6 \pm 0,1$ g% gesunken und betrug 30 Minuten später $4,8 \pm 0,18$ g%. Von hier aus fiel er bis zum Testende auf einen Wert von $4,5 \pm 0,15$ g%.

Die statistische Prüfung ergab beim Vergleich von Placebo und 50 mg Tiotidin zu den Zeitpunkten 180 und 210 Minuten und bei Placebo gegen 100 mg zu den Zeitpunkten 150 und 210 Minuten einen signifikanten Konzentrationsabfall ($p < 0,05$). 200 mg und 400 mg der Substanz waren ab der Minute 180 bis zum Testende gegenüber Placebo signifikant verschieden. Von den restlichen möglichen Kombinationsmöglichkeiten zeigte nur noch der Vergleich von 50 mg und 200 mg zum Versuchsende (300 Minuten) eine Signifikanz. Insgesamt kann man sagen, daß die gemessenen Eiweißkonzentrationen der Peptonlösung bei den Dosen 200 mg und 400 mg Tiotidin von der Minute 180 an gegenüber Placebo signifikant höher waren. Für die anderen Dosierungen ließ sich keine Dosisabhängigkeit ableiten.

6.2.12.2. Zugegebene und abgesaugte Peptonvolumina

Als zugegebenes Volumen wird das gesamte zirkulierende Initialvolumen von 700 ml (400 ml im Titriergefäß plus 300 ml im Magen des Probanden) plus die auf Grund von Peptonverlusten während des Tests notwendige Zugabe an Bacto-Peptonlösung, die jeweils protokolliert wurde, bezeichnet.

Die mittleren zugegebenen Volumina (Abb. 14; Tab. 10) beliefen sich bei der Placebo-Sekretion auf 966 ml, bei den Dosierungen 50 mg und 100 mg betrugen sie 892 bzw. 933 ml und nach der Gabe von 200 mg bzw. 400 mg Tiotidin mußten insgesamt im Mittel 992 bzw. 950 ml Bacto-Peptonlösung zugegeben werden.

Das am Ende jedes Tests aus dem Magen des Probanden in das Titriergefäß abgesaugte Volumen an Eiweißlösung wird zusammen mit dem sich im Titriergefäß befindlichen Volumen von 400 ml als abgesaugtes Volumen bezeichnet. Während der Placebosekretion wurden im Mittel 513 ml abgesaugt (Abb. 14; Tab. 10).

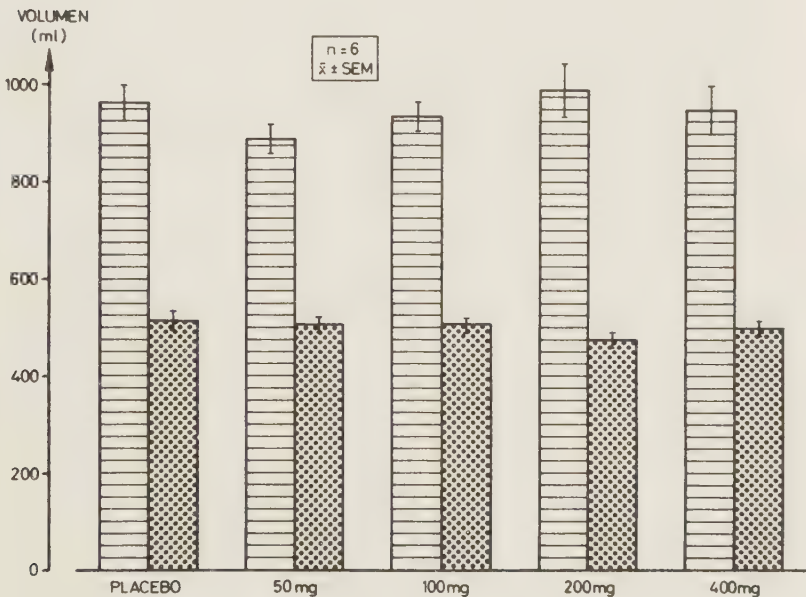


Abb. 14: Mittelwerte ($\bar{x} \pm \text{SEM}$) der zugegebenen (schraffierte Säulen) und abgesaugten (gepunktete Säulen) Peptonvolumina (ml) bei sechs Probanden unter Placebo, 50 mg, 100 mg, 200 mg und 400 mg Tiotidin.

Nach der Applikation von 50 mg bzw. 100 mg Tiotidin konnten am Versuchsende noch 507 ml bzw. 508 ml aspiriert werden. Durchschnittlich 575 ml bzw. 500 ml erbrachte die Absaugung nach der Gabe von 200 mg bzw. 400 mg der Substanz. Der statistische Vergleich der zugegebenen und abgesaugten Volumina während der einzelnen Dosierungen von Tiotidin und Placebo ergab keine signifikant unterschiedlichen Werte.

6.2.12.3. Peptonverbrauch

Der Peptonverbrauch errechnet sich aus der Differenz des zugegebenen und abgesaugten Volumens (vgl. Formel S.29). Im Mittel wurden während der Placebotests 436 ml der Bacto-Peptonlösung verbraucht (Tab. 10). Nach der Gabe von 50 mg bzw. 100 mg Tiotidin kam es zu einem durchschnittlichen Verbrauch von 385 ml bzw. 425 ml. Der Verlust an Peptonlösung über den Pylorus bei den Dosierungen 200 mg und 400 mg betrug 517 ml bzw. 450 ml.

Der prozentuale Peptonverbrauch betrug 45,1% (Placebo), 43,2% (50 mg), 45,6% (100 mg), 52,1% (200 mg) und 47,4% (400 mg) von der insgesamt als zirkulierendes Volumen zugesetzten Menge. Eine dosisabhängige Minderung oder Steigerung des Peptonverbrauchs durch Tiotidin konnte somit nicht nachgewiesen werden.

Proband	Plabecebo	Zugabe/Absaugung/Verbrauch			
		50 mg	100 mg	200 mg	400 mg
1	950/500/450	900/520/380	950/480/470	1000/470/530	1000/480/520
2	950/500/450	850/500/350	1050/500/550	1100/460/640	1050/460/590
3	1000/580/420	850/490/360	850/510/340	900/520/380	800/500/300
4	950/550/400	950/550/400	850/580/270	900/480/420	900/540/360
5	850/470/380	800/460/340	950/490/460	850/490/360	850/520/330
6	1100/480/520	1000/520/480	950/490/460	1200/430/770	1100/500/600
$\bar{x}$	966/513/436	892/507/385	933/508/425	992/475/517	950/500/450
SEM	33/ 17/ 20	30/ 13/ 21	31/ 15/ 41	55/ 12/ 66	48/ 12/ 55

Tab. 10: Zugabe, Absaugung und Verbrauch von Bacto-Peptonlösung bei sechs Probanden nach der oralen Gabe von 50 mg, 100 mg, 200 mg und 400 mg Tiotidin und Placebo.

6.3. Vergleichende Sekretionsstudie mit Sekretin und Somatostatin

6.3.1. Säuresekretion

Die mit gesunden Probanden durchgeführte Untersuchung zeigte, daß die Säuresekretion durch 0,5 KE/kg/h synthetisches Sekretin und 3,5 µg/kg/h synthetisches Somatostatin gegenüber Placebo in unterschiedlicher Weise gehemmt wurde (Abb. 15). Die Sekretion ($\bar{x} \pm \text{SEM}$) unter Placebo stieg nach Beginn der Stimulation mit Bacto-Peptonlösung (Zeitpunkt 60 Minuten) innerhalb von 45 Minuten rasch auf $4,4 \pm 0,6 \text{ mmol H}^+/\text{15 min}$ und erreichte ein Plateau von im Mittel $5,0 \text{ mmol H}^+/\text{15 min}$ mit einem Endwert von $4,8 \pm 0,6 \text{ mmol H}^+/\text{15 min}$. Der Säureanstieg auf $4,5 \pm 0,6 \text{ mmol H}^+/\text{15 min}$ wurde durch 0,5 KE/kg/h synthetischem Sekretin ab dem Beginn der i.v. Infusion zum Zeitpunkt 100 Minuten innerhalb von 30 Minuten auf $2,3 \pm 0,6 \text{ mmol H}^+/\text{15 min}$ supprimiert. Von hier ausgehend zeigt sich unter Sekretin ein beinahe linearer Abfall der Säurewerte auf den zuletzt gemessenen Wert von $0,6 \pm 0,1 \text{ mmol H}^+/\text{15 min}$. 3,5 µg/kg/h synthetisches Somatostatin vermochten eine noch stärkere Suppression der mittleren Säuresekretion zu erreichen. Diese betrug - nach dem zu Infusionsbeginn erreichten Wert von $4,7 \pm 0,7 \text{ mmol H}^+/\text{15 min}$ - zum Zeitpunkt 150 Minuten nur noch $0,4 \pm 0,2 \text{ mmol H}^+/\text{15 min}$. Während des weiteren Testverlaufs sank die Säuresekretion langsam auf den Endwert $0,1 \pm 0,05 \text{ mmol H}^+/\text{15 min}$.

Der statistische Vergleich mit Hilfe des Wilcoxon-Tests für Paardifferenzen zeigte ab dem Zeitpunkt 135 Minuten (35 Minuten nach Infusionsbeginn) bis zum Testende eine signifikante Hemmung der Säuresekretion unter Sekretin und Somatostatin gegenüber der Placebokontrolle ($p < 0,01$). Zwar zeigte Somatostatin gegenüber Sekretin eine im Mittel stärkere Hemmung (Abb. 15), doch erbrachte der Vergleich beider Substanzen nur eine statistische Auffälligkeit

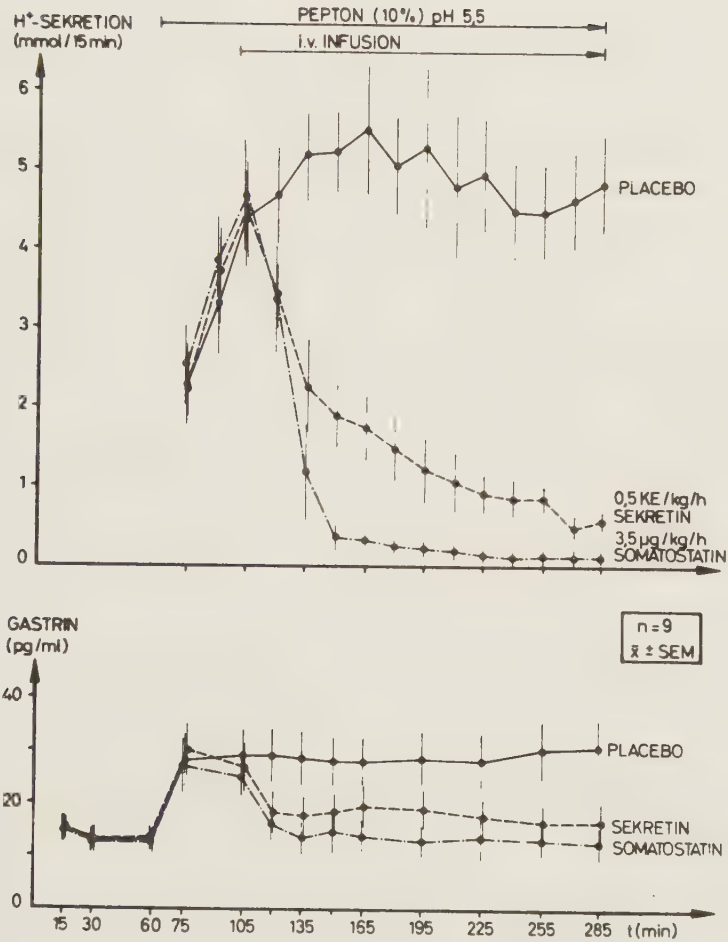


Abb. 15: Mittelwertdarstellung ($\bar{x} \pm \text{SEM}$) der Säuresekretion (mmol H⁺/15 min) sowie des Serumgastrinverhaltens (pg/ml) bei neun Probanden unter i.v. Infusion von Placebo, 0,5 KE/kg/h synthetisches Sekretin und 3,5 µg/kg/h synthetisches Somatostatin.

($p < 0,05$), jedoch keine Signifikanz auf dem 1%-Niveau.

6.3.2. Gastrinverhalten

Auch die Serumgastrinkonzentrationen wurden durch die Anwendung von Sekretin und Somatostatin beeinflusst (Abb. 15). Die basalen Gastrinwerte ($\bar{x} \pm \text{SEM}$) lagen bei allen Versuchen im Bereich von 13 ± 2 und 15 ± 2 pg/ml. Im Placebo-test erreichten die Gastrinkonzentrationen durch Peptonstimulation ab dem Zeitpunkt 75 Minuten ein gleichförmiges Niveau von im Mittel 29 pg/ml. 0,5 KE/kg/h synthetisches Sekretin supprimierten die Gastrinausschüttung auf Werte von 19 ± 4 pg/ml (120 Minuten) bis 16 ± 4 pg/ml (Testende). Ein noch stärkerer Konzentrationsabfall war nach Applikation von 3,5 µg/kg/h synthetischem Somatostatin zu verzeichnen. Hier betrug die Serumgastrinkonzentration zum Zeitpunkt 135 Minuten (35 Minuten nach Start der i.v. Infusion) 14 ± 3 pg/ml und zum Testende 13 ± 4 pg/ml.

Bereits ab Minute 135 (35 Minuten nach Infusionsbeginn) erwiesen sich die Gastrinkonzentrationen unter Sekretin und Somatostatin als signifikant ($p < 0,01$) gegenüber der Placebokontrolle vermindert. Obwohl Somatostatin die Gastrinkonzentrationen ebenso wie die Säuresekretion im Mittel stärker suppressierte als Sekretin, konnte beim Vergleich beider Pharmaka kein signifikanter Unterschied errechnet werden.

Die Berechnung der ITAG ("integrated total amount of gastrin") (vgl. S. 41) ergab für Placebo $5,2 \pm 0,9$ ng·h·ml⁻¹, für Sekretin $3,3 \pm 0,6$ ng·h·ml⁻¹ und für Somatostatin $2,5 \pm 0,6$ ng·h·ml⁻¹. Hierbei ergab die statistische Betrachtung eine sowohl durch Somatostatin als auch durch Sekretin gegenüber Placebo signifikant ($p < 0,01$) unterschiedliche totale Gastrinausschüttung. Der Vergleich beider Pharmaka erwies sich als nicht signifikant.

6.3.3. Gesamtsäureverhalten

Bei der Berechnung der peptonstimulierten Gesamtsäuresekretion pro drei Stunden ($\bar{x} \pm \text{SEM}$) ergaben sich für Placebo $59,2 \pm 7,4$ mmol $\text{H}^+/\text{3h}$, für Sekretin $16,9 \pm 3,1$ mmol $\text{H}^+/\text{3h}$ und für Somatostatin $6,6 \pm 1,5$ mmol $\text{H}^+/\text{3h}$ (Abb. 16).

Diese Werte entsprechen einer prozentualen Hemmung von 72% durch Sekretin und 89% durch Somatostatin. Hierbei waren sowohl die Suppression durch Sekretin als auch die durch Somatostatin gegenüber der Placebokontrolle signifikant ($p < 0,01$) stärker ausgeprägt.

Bei der Betrachtung der Einzelwerte der 3-stündigen

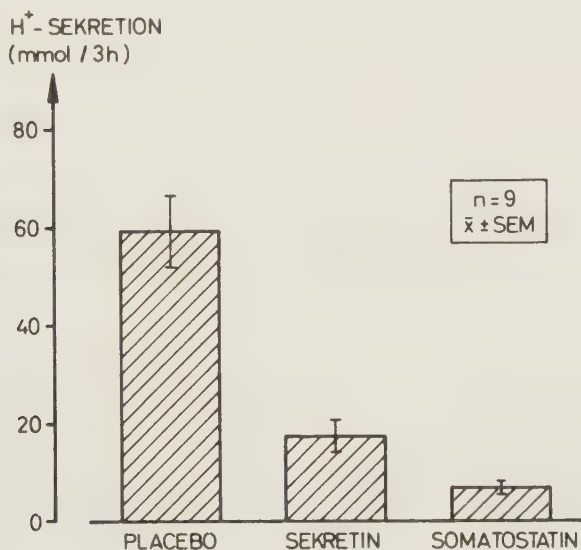


Abb. 16: Mittlere ($\bar{x} \pm \text{SEM}$) 3-stündige Gesamtsäuresekretion (mmol $\text{H}^+/\text{3h}$) unter der i.v. Applikation von Placebo, 0,5 KE/kg/h synthetischem Sekretin und 3,5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ synthetischem Somatostatin bei neun Probanden.

Proband	Placebo	Sekretin	Somatostatin
1	60,2	12,9	6,0
2	43,8	13,8	1,8
3	56,7	4,9	14,3
4	79,8	30,6	8,8
5	33,1	14,7	5,5
6	43,9	18,0	3,0
7	106,7	19,5	12,8
8	48,5	6,1	4,5
9	60,2	31,3	2,6
$\bar{x}$	59,2	16,9	6,6
SEM	7,4	3,1	1,5

Tab. 11: Gesamtsäuresekretion ($\text{mmol H}^+/\text{3h}$) von neun Probanden nach i.v. Infusion von Placebo, 0,5 KE/kg/h synthetischem Sekretin und 3,5 $\mu\text{g/kg/h}$ synthetischem Somatostatin.

Säuresekretion (Tab. 11) zeigte sich, daß ein Proband (Nr. 3) im Gegensatz zu allen anderen unter Sekretin eine stärkere Suppression aufwies als unter Somatostatin. Dies war auch der Grund dafür, daß der Unterschied zwischen beiden Pharmaka nur als statistisch auffällig ($p < 0,05$) zu bezeichnen ist.

6.3.4. Lipaseverhalten

Die Serumlipasekonzentration aller neun Probanden lag bei den Untersuchungen mit Placebo und Somatostatin mit middle-

ren Werten ($\bar{x} \pm \text{SEM}$) zwischen $71 \pm 2 \text{ E/l}$ und $97 \pm 12 \text{ E/l}$ im Normbereich. Unter der intravenösen Infusion von $0,5 \text{ KE/kg/h}$ Sekretin kam es bei fünf von neun Probanden zum statistisch auffälligen ($p < 0,05$) Anstieg der mittleren Serumlipasekonzentrationen in pathologische Bereiche (Abb. 17). Hierbei erreichte ein Proband 834 E/l , während die Konzentrationen von vier Probanden zwischen 375 E/l und 396 E/l lagen.

6.3.5. Serumeiweiß und Serumelektrolyte

Die Messung der Gesamteiweißkonzentrationen ($\bar{x} \pm \text{SEM}$) vor und in stündlichen Intervallen nach Beginn der i.v. Infusion von Sekretin und Somatostatin (Abb. 18) ergab Werte zwischen $6,7 \pm 0,1 \text{ mg/dl}$ und $7,3 \pm 0,1 \text{ mg/dl}$, die somit alle im Normbereich lagen. Eine signifikante Konzentrations-

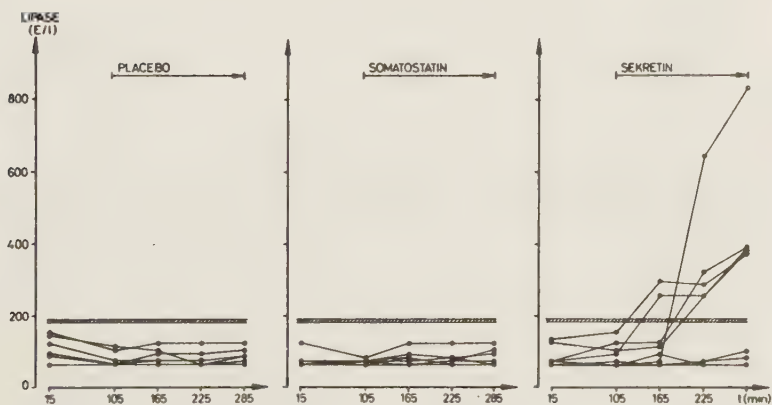


Abb. 17: Einzelwertdarstellung des Serumlipaseverhaltens (E/l) bei neun Probanden unter i.v. Infusion von Placebo, $0,5 \text{ KE/kg/h}$ synthetischem Sekretin und $3,5 \mu\text{g/kg/h}$ synthetischem Somatostatin. Die Schraffierung zeigt die obere Grenze des Normbereichs.

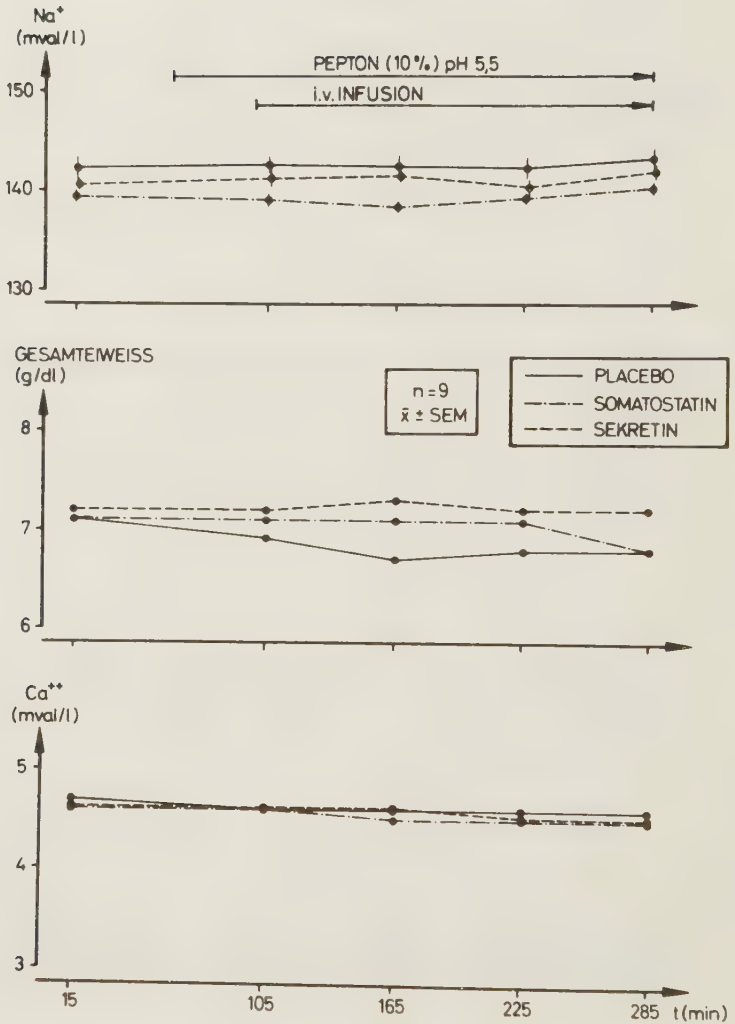


Abb. 18: Mittelwerte ($\bar{x} \pm \text{SEM}$) des Natrium (mval/l), des Gesamteiweiß (g/dl) und des Kalzium (mval/l) im Serum von neun Probanden vor und während der i.v. Infusion von Placebo, 0,5 KE/kg/h synthetischem Sekretin und 3,5 $\mu\text{g/kg/h}$ synthetischem Somatostatin.

änderung durch 0,5 KE/kg/h Sekretin und 3,5 µg/kg/h Somatostatin gegenüber dem unter Placebo gemessenen Gesamteiweißverhalten konnte nicht errechnet werden.

Die synchron zum Gesamteiweiß bestimmten Serumelektrolyte Natrium und Kalzium sind ebenfalls in Abbildung 18 dargestellt. Sie bewegten sich mit $138,3 \pm 0,6$ und $143,0 \pm 1,0$ mval/l für Natrium und $4,5 \pm 0,1$ und $4,7 \pm 0,1$ mval/l für Kalzium durchwegs im Normbereich. Statistisch signifikante Veränderungen der Serumelektrolyte ließen sich weder für Natrium und Kalzium, noch für das gleichzeitig gemessene Kalium nachweisen.

Somit kann festgestellt werden, daß 0,5 KE/kg/h synthetisches Sekretin und 3,5 µg/kg/h synthetisches Somatostatin weder das Serumeiweiß noch die Serumelektrolyte beeinflussten.

6.3.6. Blutglukoseverhalten

Die Nüchternblutzuckerwerte der neun Probanden lagen mit im Mittel 102 mg/dl im Normbereich. Die Konzentrationen ($\bar{x} \pm \text{SEM}$) bewegten sich unter Placebo und unter 0,5 KE/kg/h synthetischem Sekretin nach einem initialen Abfall auf 94 ± 3 mg/dl (Placebo) und 93 ± 3 mg/dl (Sekretin) im Bereich zwischen 94 ± 3 mg/dl und 99 ± 5 mg/dl (Abb.19). Nach dem Beginn der i.v. Infusion von 3,5 µg/kg/h synthetischem Somatostatin kam es zu einem steilen Abfall der Blutzuckerkonzentrationen auf im Mittel 77 ± 5 mg/dl (165 Minuten) und 81 ± 6 mg/dl (225 Minuten). Gegen Testende erbrachte die Messung 88 ± 5 mg/dl. Die geringste bei einem Probanden gemessene Blutzuckerkonzentration betrug 55 mg/dl. Kein Proband hatte Zeichen einer Hypoglykämie. Der Blutglukoseabfall zu den Zeitpunkten 165 und 225 Minuten unter Somatostatinapplikation erwies sich gegenüber der Placebokontrolle als statistisch signifikant ($p < 0,01$), gegenüber Sekretin als statistisch auffällig ($p < 0,05$).

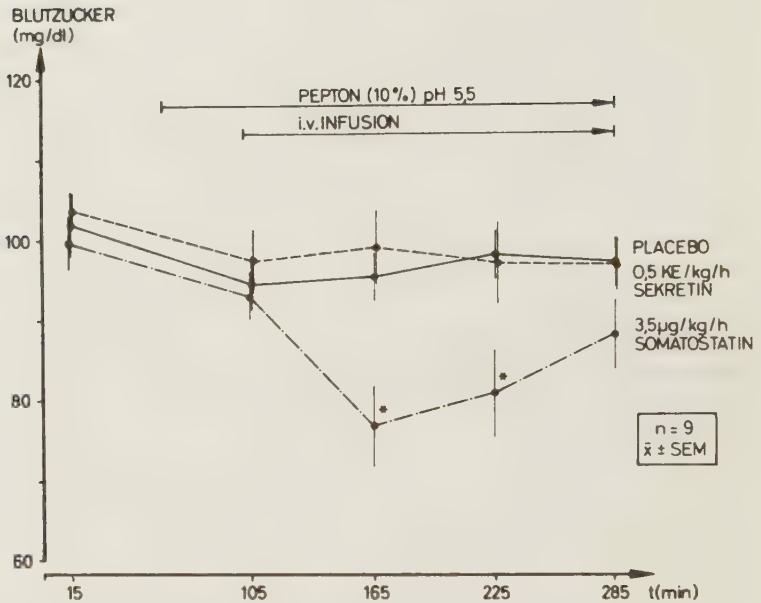


Abb. 19: Mittelwertdarstellung ($\bar{x} \pm \text{SEM}$) des Blutzucker-
verhaltens (mg/dl) vor und während der i.v. Infu-
sion von Placebo, synthetischem Sekretin und
synthetischem Somatostatin bei neun Probanden.
* statistisch signifikant ($p < 0,01$) gegenüber
Placebo und statistisch auffällig ($p < 0,05$) ge-
genüber Sekretin.

6.3.7. Hämoglobin- und Hämatokritverhalten

Die mittleren Hämoglobinwerte ($\bar{x} \pm \text{SEM}$), die jeweils am Testanfang (Zeitpunkt 0 Minuten) und am Testende (Zeitpunkt 295 Minuten) gemessen wurden, zeigten während der Placebotests einen signifikanten ($p < 0,01$) Abfall von im Mittel 15,6 g% auf 14,6 g% (Tab. 12). Unter Somatostatin war der Abfall von 15,4 g% auf 14,5 g% statistisch auffällig und die nach Sekretininfusion eingetretene Häm-

	Hämoglobin (g%)		Hämatokrit (%)	
	Testbeginn	Testende	Testbeginn	Testende
Placebo	15,6 $\pm$ 0,4	14,6 $\pm$ 0,3	44,0 $\pm$ 1,0	41,7 $\pm$ 0,8
Sekretin	15,7 $\pm$ 0,2	15,3 $\pm$ 0,2	44,9 $\pm$ 0,7	44,1 $\pm$ 0,8
Somatostatin	15,4 $\pm$ 0,3	14,5 $\pm$ 0,3	43,9 $\pm$ 0,9	41,2 $\pm$ 1,5

Tab. 12: Übersicht über die mittleren Hämoglobin- und Hämatokritwerte ($\bar{x} \pm \text{SEM}$) von neun Probanden zum Testbeginn und am Testende.

globinverminderung von 15,7 g% auf 15,3 g% zeigte keine Signifikanz.

Entsprechend verhielten sich die Hämatokritwerte. Sie fielen bei der Placebokontrolle von im Mittel 44,0 % auf 41,7 %, während der i.v. Infusion von 0,5 KE/kg/h synthetischem Sekretin von 44,9 % auf 44,1 % und bei der i.v. Applikation von 3,5 $\mu\text{g/kg/h}$ synthetischem Somatostatin von 43,9 % auf 41,2 %.

Der Abfall der Hämatokritwerte unter Placebo war statistisch signifikant. Beim statistischen Vergleich der am Anfang und am Ende der Placebotests bestimmten Hämoglobin- und Hämatokritwerte versus derer beider Pharmaka erwiesen sich die initial bestimmten Werte als nicht signifikant. Die Betrachtung der Endwerte ergab bei Somatostatin versus Sekretin signifikante und bei Sekretin versus Placebo statistisch auffällige Unterschiede der Hämoglobinwerte.

6.3.8. Verhalten der Urinparameter

6.3.8.1. Volumina

Die während der Versuchsdauer gesammelten Urinvolumina zeigten unterschiedliche mittlere Werte (Abb. 20, Tab. 13). So wurden nach der Placebokontrolle im Mittel ($\bar{x} \pm \text{SEM}$) 454 ± 46 ml, nach der Gabe von Sekretin 587 ± 42 ml und

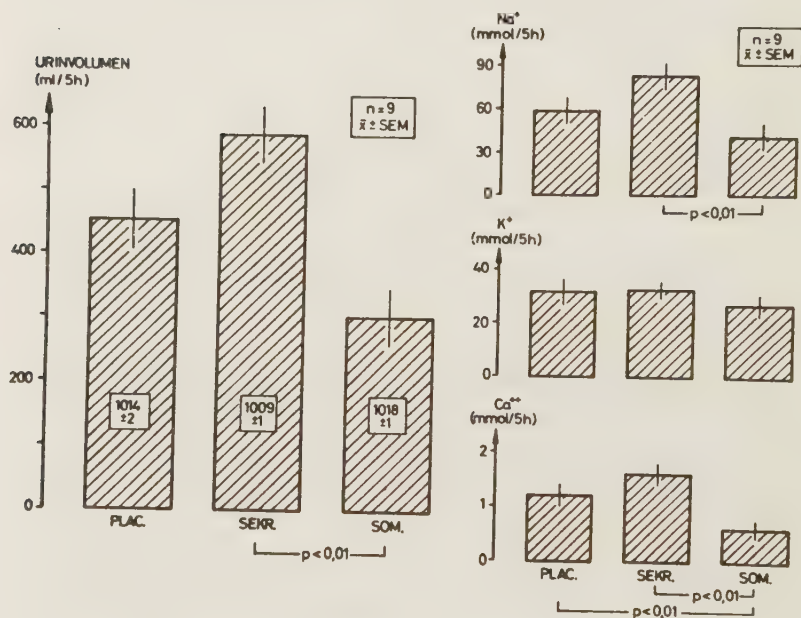


Abb. 20: Mittelwerte ($\bar{x} \pm \text{SEM}$) der gemessenen Urinvolumina (ml/5h) sowie der Natrium-, Kalium- und Kalziumkonzentration (mmol/5h) im 5-stündigen Sammelurin von neun Probanden unter i.v. Applikation von Placebo, 0,5 KE/kg/h synthetischem Sekretin und 3,5 µg/kg/h synthetischem Somatostatin. Die in den Säulen der Urinvolumina eingetragenen Werte geben das entsprechende mittlere spezifische Gewicht ($\bar{x} \pm \text{SEM}$) an. Zu beachten sind die Angaben der statistischen Signifikanz ($p < 0,01$) in der Abbildung.

	Volumen (ml)	spez. Gewicht (kp/dm ³)
Placebo	454 ± 46	1014 ± 2
Sekretin	587 ± 42	1009 ± 1
Somatostatin	301 ± 44	1018 ± 1

	Natrium	Kalium	Kalzium
Placebo	59,1 ± 9,2	31,3 ± 4,5	1,2 ± 0,2
Sekretin	83,2 ± 8,5	32,2 ± 3,5	1,6 ± 0,2
Somatostatin	40,7 ± 9,0	26,8 ± 3,2	0,6 ± 0,1

Tab. 13: Übersicht über die gemessenen Urinparameter aus dem 5-Stunden-Sammelurin von neun Probanden ($\bar{x} \pm \text{SEM}$) unter der i.v. Anwendung von Placebo, 0,5 KE/kg/h synthetischem Sekretin und 3,5 µg/kg/h synthetischem Somatostatin.

nach Somatostatinfusion 301 ± 44 ml gemessen. Es zeigte sich also, daß Sekretin die Diurese der Probanden steigerte und Somatostatin die Diurese hemmte. Statistisch ergab der Vergleich von Somatostatin und Sekretin versus Placebo einen auffälligen Unterschied ($p < 0,05$); der Unterschied von Somatostatin und Sekretin war signifikant ($p < 0,01$).

6.3.8.2. Spezifisches Gewicht

Dem Volumen entsprechend verhielt sich das mittlere spezifische Gewicht ($\bar{x} \pm \text{SEM}$) des Sammelurins (Abb. 20; Tab. 13). Bei dem größten Urinvolumen nach Sekretinfusion betrug es 1009 ± 1 kp/dm³ und nach Placebokontrolle 1014 ± 2 kp/dm³; die geringsten Urinmengen nach den Somatostatintests wiesen

ein mittleres spezifisches Gewicht von $1,018 \pm 1 \text{ kp/dm}^3$ auf. Eine Signifikanz zeigte sich bei dem Vergleich der spezifischen Gewichte nach Somatostatin mit denen nach Sekretin. Das spezifische Gewicht des Sammelurins nach Sekretinapplikation war gegenüber dem des nach Placebo-kontrolle erhaltenen Urins statistisch auffällig vermindert.

6.3.8.3. Urinelektrolyte

Die gemessenen Urinelektrolyte Natrium, Kalium und Kalzium verhielten sich entsprechend der durch die applizierten Substanzen erzielten Diurese. Unter Sekretin konnten maximale Ausscheidungen ($\bar{x} \pm \text{SEM}$) von $83,2 \pm 8,5 \text{ mmol/5h}$ für Natrium, $32,2 \pm 3,5 \text{ mmol/5h}$ für Kalium und $1,6 \pm 0,2 \text{ mmol/5h}$ für Kalzium gemessen werden (Tab. 13). Wie auch aus Abbildung 20 zu ersehen, verringerte sich die Elektrolytausscheidung unter Placebo auf $59,1 \pm 9,2 \text{ mmol/5h}$ (Natrium), $31,3 \pm 4,5 \text{ mmol/5h}$ (Kalium) und $1,2 \pm 0,2 \text{ mmol/5h}$ (Kalzium). Während der Anwendung von $3,5 \text{ µg/kg/h}$ synthetischem Somatostatin wurden die Ausscheidungen für Natrium ($40,7 \pm 9,0 \text{ mmol/5h}$), Kalium ($26,8 \pm 3,2 \text{ mmol/5h}$) und Kalzium ($0,6 \pm 0,1 \text{ mmol/5h}$) noch weiter reduziert.

Trotz der mengenmäßig unterschiedlichen mittleren Ausscheidung konnte für Kalium keine Signifikanz errechnet werden. Für Natrium hingegen erbrachte der statistische Vergleich von Somatostatin versus Sekretin eine signifikant unterschiedliche Exkretion ($p < 0,01$). Unter Sekretin und unter der Placebokontrolle wurde signifikant mehr Kalzium ausgeschieden als während der Tests mit Somatostatin; die Kalziumausscheidung unter Placebo war statistisch auffällig ($p < 0,05$) gegenüber der unter Sekretin vermindert.

6.3.9. Subjektive Nebenwirkungen

Die während der Sekretin-Somatostatin-Sekretionsstudie aufgetretenen Nebenwirkungen sind in Tabelle 14 zusammengefaßt. Zwei von neun Probanden hatten am Nachmittag des Testtages eine weiche (nach Sekretin) bzw. wässrige (nach Somatostatin) Darmentleerung. Ein Proband berichtete nach einem Placebotest über leichte Kopfschmerzen am Nachmittag des Testtages.

Art der Nebenwirkung	Placebo	Sekretin	Somatostatin
weicher bzw. wässriger Stuhl	0/9	1/9 (weich)	1/9 (wässrig)
leichte Kopfschmerzen	1/9	0/9	0/9

Tab. 14: Nebenwirkungen der Sekretin-Somatostatin-Sekretionsstudie bei neun Probanden.

6.3.10. Peptonkonzentration und Peptonvolumina

6.3.10.1. Eiweißkonzentration der Peptonlösung

Unter Placebo-, Sekretin- und Somatostatinapplikation verringerte sich die anfängliche mittlere Konzentration ($\bar{x} \pm \text{SEM}$) der zur Stimulation verwendeten Peptonlösung von $5,2 \pm 0,04$ g/100 ml bis zum Zeitpunkt 135 Minuten auf $3,8 \pm 0,12$ g/100 ml (Abb. 21). Während der Placebotests verringerte sich der Eiweißgehalt kontinuierlich bis hin zum Testende auf $2,5 \pm 0,23$ g/100 ml. Bei Somatostatinapplikation zeigte sich vom Zeitpunkt 135 Minuten an ein relativ gleichförmiges Konzentrationsniveau von im Mittel $3,7 \pm 0,3$ g/100 ml. Eine leichte Minderung der Eiweißkonzentration auf den Endwert von $3,3 \pm 0,17$ g/100 ml bot

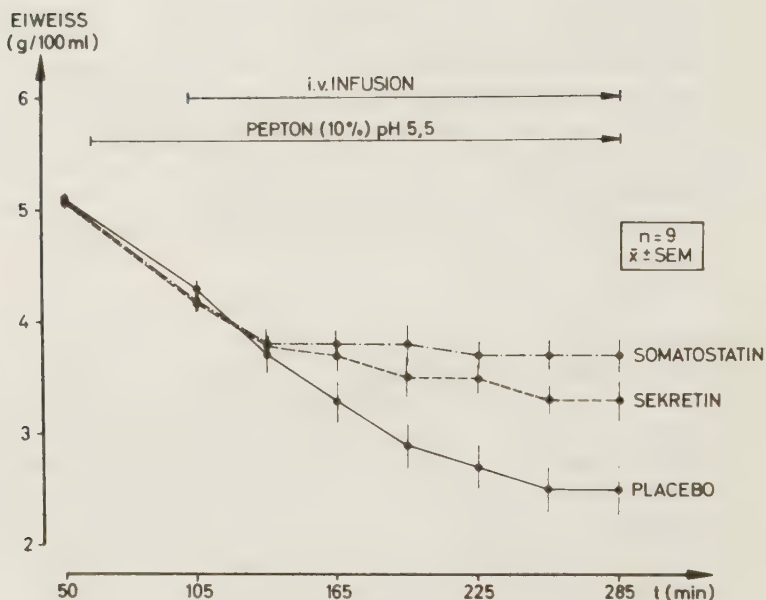


Abb. 21: Mittelwertdarstellung ($\bar{x} \pm \text{SEM}$) des Eiweißverhaltens (g/100 ml) der verwendeten Peptonlösungen vor und während der i.v. Anwendung von Placebo, 0,5 KE/kg/h synthetischem Sekretin und 3,5 $\mu\text{g/kg/h}$ synthetischem Somatostatin bei neun Probanden.

sich nach der Gabe von sythetischem Sekretin. Der Wilcoxon-Test für Paardifferenzen erbrachte bei Somatostatin ab dem Zeitpunkt 165 Minuten und bei Sekretin ab dem Zeitpunkt 195 Minuten signifikant unterschiedliche Konzentrationen gegenüber der Placebokontrolle. Der Eiweißgehalt im Pepton-Magensaft-Gemisch war unter Somatostatin gegenüber dem unter Sekretin (gemessen zum Zeitpunkt 255 Minuten) signifikant ($p < 0,01$) und zu den Zeitpunkten 165, 195 und 285 Minuten statistisch auffällig ($p < 0,05$) unterschiedlich.

6.3.10.2. Zugegebene und abgesaugte Peptonvolumina

Die mittleren zugegebenen Volumina an Peptonlösung ($\bar{x} \pm \text{SEM}$), die sich aus den 400 ml im Titriergefäß, den in den Magen des Probanden instillierten 300 ml und den auf Grund von Peptonverlusten zugegebenen Volumina zusammensetzten, unterschieden sich mit 783 ± 12 ml für Placebo, 761 ± 7 ml für Sekretin und 778 ± 24 ml für Somatostatin nicht signifikant voneinander (Abb. 22; Tab. 15).

Das am Ende der Tests aus dem Magen des Probanden abgesaugte Volumen, zuzüglich der sich im Titriergefäß be-

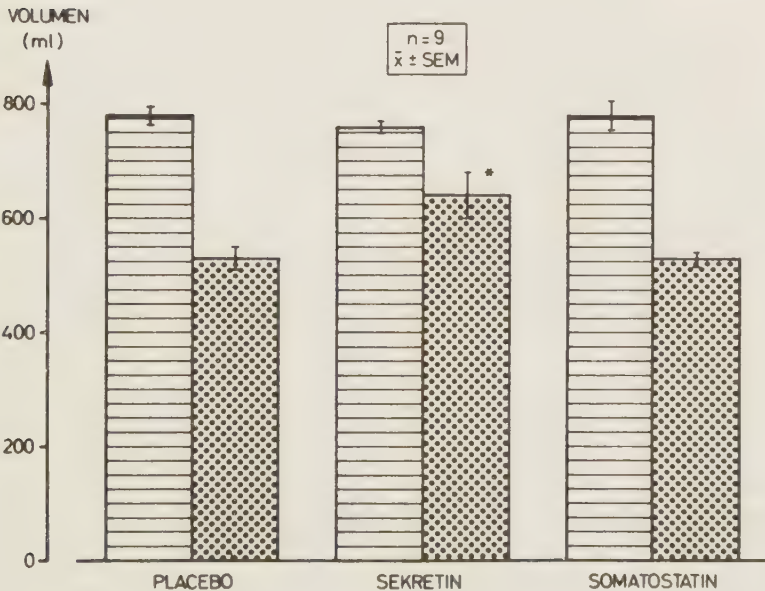


Abb. 22: Mittlere ($\bar{x} \pm \text{SEM}$) zugegebene (schraffierte Säulen) und abgesaugte (gepunktete Säulen) Peptonvolumina (ml) bei neun Probanden unter i.v. Gabe von Placebo, 0,5 KE/kg/h synthetischem Sekretin und 3,5 $\mu\text{g/kg/h}$ synthetischem Somatostatin.
* statistisch signifikant ($p < 0,01$) gegenüber Placebo und Somatostatin.

Zugabe/Absaugung/Verbrauch (ml)			
Proband	Placebo	Sekretin	Somatostatin
1	800/520/280	800/620/180	750/510/240
2	800/480/320	750/540/210	950/510/440
3	800/480/320	750/670/ 80	800/520/280
4	750/490/260	750/560/190	800/480/320
5	750/520/230	750/610/140	750/520/230
6	850/510/340	800/580/220	750/570/180
7	750/520/230	750/610/140	750/530/220
8	800/620/180	750/940/-190	700/570/130
9	750/620/130	750/610/140	750/540/210
$\bar{x}$	783/529/254	761/638/123	778/528/250
SEM	12/ 18/ 23	7/ 40/ 16	24/ 10/ 30

Tab. 15: Zugabe, Absaugung und Verbrauch von Peptonlösung bei neun Probanden während der i.v. Infusion von Placebo, 0,5 KE/kg/h synthetischem Sekretin und 3,5 µg/kg/h synthetischem Somatostatin.

findlichen 400 ml, betrug nach der Placebokontrolle im Mittel 529 ± 18 ml, nach der i.v. Infusion von 0,5 KE/kg/h synthetischem Sekretin 638 ± 40 ml und nach der Applikation von 3,5 µg/kg/h synthetischem Somatostatin 528 ± 10 ml. Unter Sekretin konnte signifikant mehr Peptonvolumen abgesaugt werden als nach Placebo oder Somatostatin. Bei der Betrachtung der Einzelwerte zeigt sich, daß bei einem Probanden (Nr. 8) nach Sekretinapplikation sogar mehr abgesaugt werden konnte, als vorher an zirkulierender Peptonlösung zugegeben worden war (Tab. 15).

6.3.10.3. Peptonverbrauch

Der Verbrauch an Peptonlösung (zugegebenes Volumen minus abgesaugtes Volumen betrug bei Placebo und Somatostatin im Mittel 254 ± 23 ml bzw. 250 ± 30 ml bei Sekretininfusion wurde signifikant weniger (123 ± 16 ml) verbraucht. Der prozentuale Verbrauch konnte bei Placebo und Somatostatin zu 32,4% bzw. 32,1% errechnet werden, während bei Sekretin nur 16,2% des zirkulierenden Volumens verbraucht wurden.

7. Diskussion

Für die durchgeführten Sekretionsstudien mit Tiotidin, Sekretin und Somatostatin wählten wir die intragastrale Titration der peptonstimulierten Säuresekretion, die sowohl nach Angaben von Becker (9) als auch nach Bodemar et al. (14) eine bessere Reproduzierbarkeit zeigt als der Pentagastrintest (5). Bei unseren eigenen Untersuchungen, bei denen mit acht Probanden je vier Sekretionsanalysen unter standardisierten Bedingungen durchgeführt wurden, ließ sich ein mittlerer Variationskoeffizient von 10,1% ($\bar{x}$) bzw. 9,6% ($\bar{x}$) mit einer Schwankungsbreite von 5,7% bis 17,3% errechnen (siehe S. 33). Diese Werte weisen auf eine für eine biologische Methode gute Reproduzierbarkeit hin.

Die Methode der intragastralen Titration eignet sich als Modell der nahrungsstimulierten Säuresekretion mit annähernd physiologischen Bedingungen zum Test von Pharmaka am Menschen, da sie zum einen eine relativ genaue Beurteilung der Wirkung verschiedener Substanzen auf die peptonstimulierte Säuresekretion und auf das Serumgastrinverhalten über mehrere Stunden hinweg zuläßt und zum anderen nach den Untersuchungen von Feldman (30) vor allem wegen der mittels Volumeninstillation erzielten Magendehnung höhere Säuresekretionsraten erzielen läßt als dies durch Pentagastrinstimulation möglich wäre (14).

Die genaue Titration der für die Stimulation verwendeten Peptonlösung auf einen pH von 5,5 erfolgte gemäß den Ergebnissen der Untersuchungen von Fordtran und Walsh (31) sowie von Konturek et al. (53), nach denen eine maximale Säurestimulation bei diesem pH-Wert erfolgt.

Im Jahre 1979 wies Spenny (91) auf die physikalischen, chemischen und technischen Grenzen der intragastralen Titration hin, wobei er vor allem darauf aufmerksam machte, daß die Verwendung von Natriumbikarbonat zur Titration wegen der Entstehung größerer Mengen CO_2 zu Problemen führe. Durch die von uns verwendete 1-normale Natronlauge,

die nur über das Titrationsgefäß mit der pH-korrigierten Peptonlösung in den Magen gelangt (Abb. 2) und die somit ein geringes Risiko in sich birgt, lassen sich diese Probleme umgehen.

Die Sekretionsstudie mit Tiotidin zeigte, daß diese Substanz die peptonstimulierte Magensäuresekretion in Abhängigkeit von der Dosishöhe supprimierte, wobei die gewählte Höchstdosierung von 400 mg Tiotidin mit einer gänzlichen Säuresuppression bis 220 Minuten nach Tabletteneinnahme und einer Suppression auf $0,2 \text{ mmol H}^+ / 15 \text{ min}$ zum Testende (280 Minuten nach Tabletteneinnahme) den stärksten Effekt auf das Säureverhalten zeigte. Die einzelnen gewählten Dosierungen korrelierten sowohl mit den gemessenen Plasmaspiegeln als auch mit der jeweils errechneten Hemmung der Gesamtsäuresekretion pro drei Stunden. So erbrachten 400 mg Tiotidin bei einem mittleren Plasmaspiegel von $236 \pm 45 \text{ ng/ml}$ eine Hemmung der Gesamtsäuresekretion von $99 \pm 4\%$ ($\bar{x} \pm \text{SEM}$).

Die über die Sehnentrapezregel errechnete AUC ("area under the plasma concentration time curve") stellt ein Maß für die Bioverfügbarkeit eines Medikamentes dar. Die Berechnung der linearen Regression der ermittelten AUC-Werte versus der jeweils erzielten prozentualen Hemmung der Gesamtsäuresekretion ergibt eine Regressionsgerade mit $r = 0,82$ ($p < 0,001$) (Abb. 12) und weist somit ebenfalls auf eine klare Dosis-Wirkungsbeziehung hin.

Im Gegensatz zur Säuresekretion ließ das Serumgastrinverhalten bei allen gewählten Dosierungen von Tiotidin keine substanzbezogene signifikante Wirkung erkennen. Dies bestätigte sich auch bei der Betrachtung der ITAG ("integrated total amount of gastrin"), die als Fläche unter dem Gastrinprofil eine quantitativere Betrachtungsweise der gesamten Gastrinausschüttung zuläßt und bei der sich weder unter den einzelnen Dosierungen von Tiotidin gegenüber Placebo noch bei den verschiedenen Substanzdosen untereinander eine Signifikanz nachweisen ließ.

Die beobachteten Nebenwirkungen der pharmakologischen Dosen von Tiotidin waren gering (siehe Tab. 9) und beschränkten sich auf wässrige Stuhlentleerungen und leichte Kopfschmerzen. Im Vergleich zu Cimetidin, bei dem als Nebenwirkungen eine Verminderung der Mundspeichelsekretion und ein Anstieg des Prolaktinspiegels beobachtet werden (60), kann man im Rahmen dieser Sekretionsstudie Tiotidin als eine an Nebenwirkungen arme Substanz bezeichnen.

Nach Feldman und Richardson (78) erwies sich Tiotidin im Vergleich mit Cimetidin auf molarer Basis als wesentlich potenter. 300 mg Tiotidin (0,96 mmol) bewirkten sieben Stunden nach Medikation eine Hemmung der Säuresekretion um 97%, wohingegen 300 mg Cimetidin (1,19 mmol) nur eine 22%ige Hemmung erzielten. 12 Stunden nach der Einnahme von 300 mg Tiotidin konnte noch eine Hemmung von 53% errechnet werden; 300 mg Cimetidin hatten nach diesem Zeitraum keinen hemmenden Effekt mehr.

Die von uns mit Hilfe der gemessenen Plasmakonzentrationen von Tiotidin errechnete Halbwertszeit von ca. 100 Minuten stimmt nicht mit der von Kaojarern et al. (52) bestimmten überein. Sie ermittelten für Tiotidin eine Halbwertszeit von 150 Minuten und wiesen in ihrer Arbeit darauf hin, daß sich die Halbwertszeit von Cimetidin nicht wesentlich von der des Tiotidin unterscheidet. Ferner waren nach ihren Angaben bei gleicher prozentualer Säuresekretionshemmung für Cimetidin dreifach höhere AUC-Werte als für Tiotidin bestimmt worden.

Die größere Wirksamkeit von Tiotidin kann nicht mit einer Minderung des Serumgastrinspiegels erklärt werden, da dieser während der Sekretionsstudien unbeeinflußt blieb. Dies stimmt auch überein mit Untersuchungen von Richardson et al. (78), bei denen sich ebenfalls kein Einfluß von Tiotidin auf das postprandiale Gastrinverhalten nachweisen ließ. Für eine bestimmte prozentuale Hemmung der Säuresekretion waren die Plasmakonzentrationen an Cimetidin acht- bis neunmal höher als die von Tiotidin (78), sodaß der stärkere Effekt von Tiotidin keinesfalls auf höhere

Plasmaspiegel zurückzuführen ist. Es liegt daher nahe, für Tiotidin eine stärkere Affinität zum H_2 -Rezeptor zu postulieren. Da Tiotidin und Cimetidin in ihren Molekülen identische Seitenketten tragen (siehe Abb. 1), könnten die unterschiedliche Ringstruktur beider Substanzen und die beim Tiotidin zusätzlich vorhandene Seitenkette für diese erhöhte Affinität verantwortlich sein.

Für die Praxis würde dies bedeuten, daß wegen der stärkeren und länger anhaltenden Wirkung von Tiotidin niedrigere Dosen, zweimal täglich appliziert, für die Ulkustherapie ausreichend wären.

Die Ergebnisse der vorklinischen toxikologischen Versuche mit Tiotidin führten jedoch zur Einstellung der klinischen Studien. Auch die in unserem Labor mit Tiotidin laufenden Untersuchungen wurden abgebrochen. Die Studien an Ratten, die bis zu einem Zeitraum von 15 Monaten bis zu 1500 mg/kg/die erhalten hatten, zeigten, daß neun von 471 Ratten Schleimhautläsionen im Pylorusbereich hatten, die nach mikroskopischer Prüfung dem Dysplasie III/Karzinom-Komplex zuzuordnen waren. Bei zwei Schleimhautläsionen dieser Gruppe von Versuchstieren handelte es sich um ausdifferenzierte Karzinome, die als substanzbedingt betrachtet wurden. Im Gegensatz dazu konnten weder bei den für die toxikologischen Studien verwendeten Mäusen, die ein Jahr lang bis zu 2160 mg/kg/die Tiotidin erhielten, noch bei den verwendeten Hunden, die während des gleichen Zeitraums mit Dosen bis zu 480 mg/kg/die belastet wurden, Schleimhautläsionen oder Neoplasien makroskopisch oder mikroskopisch nachgewiesen werden (23).

Die Bedeutung der Tatsache, daß bei einigen Tieren Läsionen auftraten, bei anderen hingegen nicht, ist für die Humanpharmakologie noch ebenso unklar wie die Wertigkeit einer Übertragung von in diesem Zusammenhang durchgeführten tierexperimentellen Studien auf den Menschen. Kunze et al. (56) weisen darauf hin, daß gerade die Genese von Dysplasien der menschlichen Magenschleimhaut nicht immer mit der von Versuchstieren gleichgesetzt werden darf. Nach seinen An-

gaben sind die beim Menschen vor allem im oberen Drittel der Magenmucosa entstehenden Dysplasien, die meist mit einer im verschiedenen Ausmaß vorhandenen chronischen Gastritis vergesellschaftet sind, in aller Regel reversibel.

Die von Kunze et al. (56) durch N-Methyl-N-Nitro-N-Nitrosoguanidin experimentell erzeugten Dysplasien der Rattenmucosa hingegen, die im unteren Magendrittel ohne gleichzeitiges Vorkommen einer chronischen Gastritis auftraten, waren gänzlich irreversibel und entwickelten sich über verschiedene dysplastische Zwischenstadien unaufhaltsam zum Karzinom hin. Diesen Beobachtungen gemäß sollten dysplastische Veränderungen im distalen Drittel einer nicht entzündlich veränderten Magenschleimhaut als Karzinomvorläufer betrachtet werden.

Während unserer Studie mit Tiotidin erhielt jeder Proband eine Gesamtdosis von 750 mg dieser Substanz, verteilt auf vier Versuchstage, sodaß sich die gewichtsbezogene Dosis bei einem Durchschnittsgewicht von 71 kg auf im Mittel 10,6 mg/kg KG errechnet. Diese vergleichsweise äußerst niedrige Dosis, die auf vier Applikationen verteilt war, läßt das Auftreten von Tumoren, wie sie bei den Versuchstieren gesehen wurden, als sehr gering erscheinen, sodaß, nach Rücksprache mit Sachverständigen der Gastroenterologie (u.a. mit M.I. Grossman, USA), die Übereinkunft getroffen wurde, bei den durch die zugeführte Dosis nicht gefährdeten Probanden keine routinemäßigen Kontrollen durchzuführen.

In-vitro-Untersuchungen von Forster et al. (33) im Jahre 1980 zeigten, daß der H_2 -Rezeptorenblocker Cimetidin in zweimolarer Salzsäure bei Anwesenheit von Natriumnitrit zu Nitrosocimetidin reagiert. Nitrosocimetidin jedoch ist in seiner Fähigkeit, andere Stoffe zu methylieren, mit dem erwiesenermaßen kanzerogenen N-Methyl-N-Nitro-N-Nitrosoguanidin zu vergleichen (33). In weiteren Studien (47) erwies sich Nitrosocimetidin als eine Substanz, die ebenso in der Lage ist, zelluläre DNA zu alkylieren, wie N-Methyl-

N-Nitro-N-Nitrosoguanidin, N-Methyl-N-Nitrosoharnstoff oder Dimethylnitrosamin, drei Stoffe, die bei Versuchstieren Tumoren erzeugen.

Auch Elder et al. (29) und Pool et al. (74) wiesen in ihren Untersuchungen auf die gefährliche biologische Aktivität von Nitrosocimetidin hin.

Tiotidin, das als potentiell kanzerogene Substanz von der klinischen Erprobung zurückgezogen wurde, ist ebenso wie Cimetidin ein Imidazolderivat. Sowohl Nitrosocimetidin als auch Nitrosotiotidin müssen auf Grund chemisch struktureller Ähnlichkeiten zur Verwandtschaft des potenten Kanzerogens N-Methyl-N-Nitro-N-Nitrosoguanidin gerechnet werden.

Bei Ranitidin hingegen, das sich im Gegensatz zu anderen H_2 -Rezeptorantagonisten als Furanderivat erweist (siehe Abb. 1), ließ sich bislang keine kanzerogene Wirkung nachweisen.

Diese Beobachtungen dürften Anlaß genug sein, zumindest bei der problematischen Langzeittherapie gastrointestinaler Erkrankungen mit H_2 -Rezeptorantagonisten und den damit verbundenen, zum jetzigen Zeitpunkt noch nicht beurteilbaren Risiken Zurückhaltung zu üben.

Da die Langzeittherapie das Magenmilieu durch Minderung der saueren Äquivalente verändert, sodaß sich fäkale Keime, die als potente Nitrosaminbildner bekannt sind, ansiedeln können (76, 77, 94), liegt hier eine weitere bislang noch nicht abgeklärte Gefahr, an der ein mit H_2 -Rezeptorenblockern über längere Zeit hinweg therapierter Patient Schaden nehmen könnte. Erst weitere Studien werden definitive Aussagen zu dieser Thematik ermöglichen.

Alternativ zur Langzeittherapie (43) empfiehlt sich die intermittierende Therapie (3), bei der ein Patient nur im Falle eines Ulkusschubes mit einem H_2 -Rezeptorantagonisten oder mit dem Antimuskarinikum Pirenzepin behandelt wird.

Auch die chirurgische Intervention im Sinne einer selektiv proximalen Vagotomie sollte nach wie vor bei rezidivierenden Ulcera als therapeutische Möglichkeit mit in Betracht gezogen werden.

Unsere vergleichenden Untersuchungen zur Wirkung von synthetischem Sekretin und Somatostatin beim Menschen zeigten, daß die peptonstimulierte Säuresekretion und die Gastrinfreisetzung bereits 35 Minuten nach Beginn der i.v. Infusion von Sekretin und Somatostatin signifikant gegenüber Placebo gehemmt wurden. Die säure- und gastrinsupprimierende Wirkung von Somatostatin war im Mittel stärker ausgeprägt als die von Sekretin, wobei der Unterschied jedoch lediglich statistisch auffällig war ($p < 0,05$), da ein Proband besser auf Sekretin ansprach als auf Somatostatin. Nach Berechnung der peptonstimulierten Säuresekretion/3 h ($\bar{x} \pm \text{SEM}$) ergab sich eine signifikante Verminderung der Placebosekretion von $59 \pm 7 \text{ mmol H}^+$ durch Sekretin auf $17 \pm 3 \text{ mmol H}^+$ und durch Somatostatin auf $7 \pm 2 \text{ mmol H}^+$. Diese Werte entsprechen prozentualen Hemmungen von 71 % bzw. 88 %.

Insgesamt betrachtet kann man sagen, daß therapeutische Dosen von Somatostatin die peptonstimulierte Magensäuresekretion stärker hemmen als Sekretin. Der Mechanismus der säuresupprimierenden Wirkung des Sekretin und Somatostatin ist bislang nicht bekannt. Ruoff und Becker (79) verwiesen in ihren Untersuchungen an menschlichen Schleimhautbiopsien darauf, daß die durch Histamin stimulierte Adenylatzyklase durch Somatostatin und Sekretin gehemmt wird und diese Substanzen so auf das Regelspiel der Säurefreisetzung einwirken könnten.

Bei der Berechnung der ITAG ("integrated total amount of gastrin") zeigte sich, daß die Gesamtausschüttung von Gastrin ($\bar{x} \pm \text{SEM}$) von $5,2 \pm 0,9 \text{ ng} \cdot \text{h} \cdot \text{ml}^{-1}$ unter Placebo durch Sekretin auf $3,3 \pm 0,6 \text{ ng} \cdot \text{h} \cdot \text{ml}^{-1}$ und durch Somato-

statin auf $2,5 \pm 0,6 \text{ ng} \cdot \text{h} \cdot \text{ml}^{-1}$ signifikant ($p < 0,01$) vermindert wurde. Die Abnahme der postprandialen Gastrin-freisetzung scheint für den antisekretorischen Mechanismus von Sekretin und Somatostatin von untergeordneter Bedeutung sein (32).

Bei der intragastralen Titration wurden bei der Testung von Sekretin, Somatostatin und Placebo annähernd gleiche Peptonvolumina benötigt. Das am Ende eines Tests abgesaugte intragastrische Volumen ($\bar{x} \pm \text{SEM}$) war jedoch unter Sekretin signifikant größer ($638 \pm 40 \text{ ml}$) als unter Placebo ($529 \pm 18 \text{ ml}$) oder Somatostatin ($528 \pm 10 \text{ ml}$). Hier könnte ein duodenogastraler Reflux alkalischen Pankreassekrets zu einer Pufferung des sauren Mageninhalts führen. Die Steigerung des intragastrischen Volumens dürfte Ausdruck einer durch Sekretin induzierten vermehrten Sekretion sowohl des Pankreas als auch der Brunner'schen Drüsen sein (32). Ferner könnte in diesem Zusammenhang die von Moritz et al. (63) am Menschen beschriebene und von Pansu et al. (67) an Ratten bestätigte verminderte intestinale Resorption von Wasser und Natrium unter Gabe von Sekretin mit einer Rolle spielen. Die in vorausgegangenen Studien unseres Labors festgestellte signifikante Erhöhung der Eiweiß- und Natriumkonzentration im Serum unter Gabe von 0,5 KE/kg/h bis 3,0 KE/kg/h Sekretin, die mit den während der Untersuchungen entstandenen Flüssigkeitsverlusten im Sinne einer hypertonen Dehydratation erklärt wurden (85), konnten in dieser Versuchsreihe in niedriger Sekretin-Dosis nicht bestätigt werden.

Natürliches und synthetisches Sekretin wurden erstmals von Becker (8, 10) in prospektiven unkontrollierten Untersuchungen bei der Therapie akuter Streßblutungen verwendet. Auch Wagner et al. (98) haben bereits obere gastrointestinale Blutungen erfolgreich mit Sekretin therapiert. Eine Dosissteigerung von Sekretin auf 3 KE/kg/h i.v. hemmt zwar die Säuresekretion im gleichen Ausmaß wie Somatostatin, verursacht jedoch intolerable Nebenwirkungen

wie wässrige Stuhlentleerungen, bisweilen mit abdominellen Krämpfen, Übelkeit und Wärmegefühl (59). Diese bereits bei niedrigen pharmakologischen Dosen zwar im geringen Maße auftretenden aber dennoch feststellbaren Nebenwirkungen verbieten die Anwendung von Sekretin in höherer Dosis beim schwerkranken Intensivpatienten. Seine ausgeprägte säurehemmende Wirkung und seine Eigenschaft, die Splanchnikusdurchblutung zu mindern (50, 100), könnten im Rahmen der Therapie nicht spritzender gastrointestinaler Blutungen dem Somatostatin gegenüber dem Sekretin den Vorzug geben. Gerade Somatostatin wird in letzter Zeit im Rahmen der Therapie nicht spritzender gastrointestinaler Blutungen erfolgreich eingesetzt (90).

In einer Studie von Wagner und Rothmund (98) zur konservativen Therapie von schweren, akuten, nicht arteriellen, oberen gastrointestinalen Blutungen aus Ulcera und Erosionen kam es durch Somatostatin (250 µg/kg/h i.v.) bei 11 von 15 und durch Sekretin (0,25 KE/kg/h i.v.) bei 8 von 15 Patienten zu einem Stillstand der Blutungen.

Unsere Studien bestätigten auch das schon in vorausgehenden Untersuchungen unseres Labors festgestellte Ansteigen der Serumlipase nach Sekretininfusion (85). Sekretin bewirkte bei fünf der neun Probanden einen Anstieg der Serumlipase in hochpathologische Bereiche, während weder Placebo noch Somatostatin eine signifikante Veränderung der normalen Lipaseaktivität im Serum erkennen ließen.

Die Probanden dieser Untersuchungen hatten keine anamnestisch oder laborchemisch erfaßbare Pankreatitiden oder Alkohol-excesse und zeigten während bzw. nach den Tests keine Zeichen einer akuten Pankreatitis. Somit dürfte der Lipaseanstieg bei Gesunden und bei Patienten ohne Pankreasvorerkrankungen keine klinische Relevanz besitzen.

Ein asymptomatischer Anstieg der Serumlipase nach Sekretinapplikation wurde bereits früher von Henn et al. (40) festgestellt. Der Mechanismus der Freisetzung jedoch und seine klinische Relevanz sind noch weitgehend unbekannt. Unter-

suchungen von Heinrich et al. (39) scheinen auf die Existenz eines enteropankreatischen Kreislaufs für Trypsin hinzuweisen. Dieser Kreislauf könnte in diesem Zusammenhang von Bedeutung sein, da in anderen Studien (66) eine signifikante positive Korrelation sowohl zwischen den basalen als auch den durch Sekretin stimulierten Serumlipase- und Serumtrypsinkonzentrationen beobachtet wurde.

Sowohl die Diurese als auch die renale Ausscheidung von Natrium und Kalzium wurden durch Sekretin gegenüber Placebo gesteigert und durch Somatostatin gehemmt. Der Unterschied der renalen Wirkung beider Substanzen war signifikant. Somit zeigten Somatostatin und Sekretin einen konträren Einfluß auf die Niere.

Nach Schmidt und Thews (83) werden Natrium und Kalzium im proximalen Tubulus der Niere zusammen mit Wasser in derjenigen Konzentration resorbiert, in der sie im Filtrat vorliegen, also isotonisch und von der Plasmakonzentration abhängig. Hyper- bzw. hypotoner Harn hingegen wird hauptsächlich im distalen Tubulus und im Sammelrohr erzeugt, wo Natriumionen durch aktiven Transport gegen ein hohes Konzentrationsgefälle resorbiert werden können. Die Wasserresorption im distalen Nephron steht unter Kontrolle des antidiuretischen Hormons ADH. Durch dessen Einfluß hier wird die Koppelung der Wasserresorption an den Ionentransport durchbrochen, sodaß man von einer Feineinstellung der Ausscheidung von Wasser und Ionen sprechen kann (83). Sekretin führte zu einer gesteigerten, Somatostatin zu einer verminderten Ausscheidung von Wasser, Natrium und Kalzium. Während der renale Effekt von Sekretin am Menschen und an Hunden bereits beschrieben wurde (4,2), sind die Auswirkungen von Somatostatin auf die Niere größtenteils noch nicht bekannt und werden zur Zeit in einer Folgestudie unseres Labors untersucht. Als anatomisches Korrelat dieses Geschehens könnten der distale Tubulus und das Sammelrohr genannt werden. Der Mechanismus, über den beide Substanzen wirken, ist unbekannt. Denkbar wäre eine Änderung

der Transportkapazität für Ionen im distalen Tubulus. Ein Angriffsort im Wirkungskreis des antidiuretischen Hormons ist unwahrscheinlich, da dieses die Änderung der Wasserpermeabilität im distalen Konvolut und im Sammelrohr über einen Angriff an der Adenylatzyklase, also über das zyklische AMP bewirkt; Sekretin und Somatostatin hingegen zeigen nach Untersuchungen von Ruoff und Becker (79) am Magen einen gleichsinnigen nämlich hemmenden Einfluß auf die Adenylatzyklase und nicht einen gegensinnigen, wie man ihn bei einem Wirkungsmechanismus über ADH erwarten würde, da die Wirkungen beider Substanzen auf die Diurese gegensinnig sind.

Die Blutzuckerkonzentrationen wurden ein und zwei Stunden nach Beginn der Somatostatininfusion signifikant vermindert, wobei die Probanden zu keinem Zeitpunkt Symptome einer Hypoglykämie zeigten. Unter Sekretin und Placebo veränderten sich die Blutzuckerwerte nicht.

Die klinisch relevante Beobachtung der Senkung des Blutzuckerspiegels durch Somatostatin erfolgte in Übereinstimmung mit den von Cherrington et al. (21), Gerich (36) und Wahren et al. (101) erzielten Ergebnissen. Die vorübergehende Verminderung der Serumglukosewerte wird hierbei als Folge der reduzierten endogenen Glukoseproduktion gedeutet. Untersuchungen an Patienten, die eine langdauernde Somatostatininfusion erhielten (88,89,101) oder bei denen ein Somatostatinom einen ständig erhöhten Somatostatinspiegel bewirkte (55,61), zeigten, daß dieser chronisch erhöhte Somatostatinüberschuß zur Nüchternhyperglykämie und abnormen Glukosetoleranz führen kann. Diese Störung der Glukosehomöostase im Sinne der Hyperglykämie wird durch eine somatostatininduzierte Hemmung der Insulin- und Glukagonsekretion erklärt (61) (vgl. Tab. 1).

Stahlheber et al. (92) zeigten, daß nach Bolusinjektion von synthetischem Sekretin bei Hunden ein passagerer Anstieg der Insulinsekretion erfolgt. Die in diesen Studien synchron gemessenen Blutzuckerspiegel hingegen erfuhren

keine Änderung. Tierexperimentelle Untersuchungen von Santeusano et al. (82) ließen nach endoportaler Sekretininfusion einen gleichzeitig mit dem kurzfristigen Insulinanstieg einsetzenden Pankreasglukagonabfall erkennen. Diese Untersuchungen jedoch wurden mit hohem pharmakologischen Sekretindosen durchgeführt. Londong et al. (59) wiesen darauf hin, daß nach Gabe solch hoher Dosen von Sekretin unphysiologisch hohe Plasmasekretinspiegel resultieren. Somit ist der Aussagewert dieser Studie in bezug auf eine physiologische Suppression des Pankreasglukagons durch Sekretin nur gering. Dies bestätigten auch Dudlet al. (28), die weder nach niedrig dosierten Injektionen von Sekretin noch bei physiologisch dosierten Sekretininfusionen Änderungen des menschlichen Glukagonspiegels beobachten konnten.

Gerade die klinische Anwendung sowohl von Somatostatin als auch von Sekretin über mehrere Tage hinweg erfordert angesichts der Nebenwirkungen beider Substanzen eine exakte Kontrolle des Blutzuckers bzw. der Pankreasenzyme - besonders bei Patienten mit eventuell bestehender chronischer Pankreatitis - sowie eine genaue Bilanzierung des Elektrolyt- und Wasserhaushaltes.

8. Zusammenfassung

1. Die intragastrale Titration der peptonstimulierten Magensäuresekretion eignet sich auf Grund ihrer guten Reproduzierbarkeit zur Prüfung von Pharmaka mit Wirkung auf die Säuresekretion. Deshalb wurde diese Methode für zwei randomisierte, placebokontrollierte, doppelblind und im intraindividuellen Vergleich durchgeführte Sekretionsstudien verwendet.
2. Perorale Dosen des H_2 -Rezeptorantagonisten Tiotidin (ICI 125,211) hemmen dosisabhängig und gegenüber Placebo signifikant die Magensäureproduktion des Menschen, ohne das Serumgastrinverhalten zu beeinflussen. Tiotidin hatte in dieser Studie äußerst geringe subjektive und keine objektiven durch hämatologische und blutchemische Parameter oder durch den Urinstatus erfaßbare Nebenwirkungen. Auf Grund der bei den toxikologischen Langzeitstudien entstandenen dysplastischen Magenschleimhautveränderungen bei Versuchstieren wurden die humanpharmakologischen Untersuchungen mit Tiotidin eingestellt.
3. Synthetisches Sekretin und Somatostatin hemmen in therapeutischer Dosierung die peptonstimulierte Säuresekretion sowie das Serumgastrinverhalten des Menschen signifikant gegenüber Placebo, wobei Somatostatin eine im Mittel stärkere Suppression erzielte als Sekretin. Im Gegensatz zu Sekretin führte Somatostatin zu einer Verminderung der Diurese. - Die stärker ausgeprägte Säurehemmung und die Eigenschaft, die Splanchnikusdurchblutung zu mindern, könnten bei der konservativen Therapie oberer gastrointestinaler Blutungen dem Somatostatin gegenüber dem Sekretin den Vorzug geben. Die mehrtägige klinische Anwendung beider Pharmaka erfordert, vor allem beim Patienten mit bereits gestörter Stoffwechsellage, eine genaue Überwachung des Blutzuckers und eine exakte Kontrolle der Elektrolyt- und Wasserbilanz.

LITERATURVERZEICHNIS

- 1 Ariens, E.J., Beld, A.J., Rodrigues de Miranda, J.F., Simonis, A.M.: The pharmacoreceptor-effector concept: a basis for understanding the transmission of information in biological systems. In: The Receptors. R.D. O'Brian (Hrsg.), Plenum Press, New York, London (1979), 33 - 91.
- 2 Barbezat, G.O., Isenberg, J.I., Grossman, M.I.: Diuretic action of secretin in dog. Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 139 (1972), 211 - 215.
- 3 Bardhan, K.D.: Intermittent treatment of duodenal ulcer with cimetidine. Br. Med. J. 1980/II, 20 - 22.
- 4 Baron, D.N., Newman, F., Warrick, A.: The effects of secretin on urinary volume and electrolytes in normal subjects and patients with chronic pancreatic disease. Experientia, 14 (1958), 30 - 32.
- 5 Baron, J.H.: Clinical tests of gastric secretion. Macmillan Press Ltd., London, Basingstoke (1978).
- 6 Bartels, H.: A method for the determination of creatinine in blood serum. Clin. Chem. Acta 37 (1972), 1927.
- 7 Barth, H., Niemeyer, J., Lorenz, W.: Agents Actions 3 (1973), 138.
- 8 Becker, H.D.: Sekretin in der Behandlung der akuten Magenblutung. S.321. In: W.Creutzfeld, R. Arnold (Hrsg.), Cimetidin. Excerpta Medica, Amsterdam, (1978).
- 9 Becker, H.D.: Methodischer Fortschritt in der Funktionsdiagnostik des Magens: Magensekretionsanalyse, intragastrale Titration, endokrine Provokationstests. Z. Gastroenterol. 16 (1978), 118 - 125.
- 10 Becker, H.D.: Behandlung blutender Schleimhauterosionen des Magens mit Sekretin. Z. Gastroenterol. 18 (1980), 334 - 336.
- 11 Black, J.W., Duncan, W.A.M., Durant, G.I., Ganellin, C.R., Parsons, M.E.: Definition and antagonism of histamine-H₂-receptors. Nature 236 (1972), 385 - 390.
- 12 Black, J.W., Duncan, W.A.M., Emmet, J.C., Ganellin, C.R., Hesselbo, T., Parsons, M.E., Wyllie, J.H.: Agents Actions 3 (1973), 133.

- 13 Bodansky, M., Ondetti, M.A., Levine, S.D., Navayanan, V.L., von Saltza, M., Sheehan, J.T., Williams, N.J., Sabo, E.F.: Synthesis of a hepatocosa-peptide amide with the hormonal activity of secretin. *Chem. Industrie* 42 (1966), 1757 - 1758.
- 14 Bodemar, G., Walan, A., Lundquist, G.: Food-stimulated acid secretion measured by intragastric titration with bicarbonate in patients with duodenal and gastric ulcer and in controls. *Scand. J. Gastroent.* 13 (1978), 911 - 918.
- 15 Bösl, F.: Klinische Bedeutung der radioimmunologischen Gastrinbestimmung für die Ulkuserkrankheit. Inaugural-Dissertation, Ludwig-Maximilian-Universität, München, 1980.
- 16 Bohman, T., Myren, J., Flaten, O.: The effect of the new H_2 -receptor antagonist ranitidine on the histamine-stimulated gastric secretion. *Hepato-Gastroenterology* 27 (1980), 73 - 78.
- 17 Brimblecombe, R.W., Duncan, W.A.M., Durant, G.J., Emmet, J.C., Ganelli, C.R., Leslie, G.B., Parsons, M.E.: Characterization and development of cimetidine as a histamine H_2 -receptor antagonist. *Gastroenterology* 74 (1978), 339² - 347.
- 18 Brochure for Clinical Investigators. Imperial Chemical Industries Limited, Pharmaceuticals Division, Macclesfield, England.
- 19 Burgus, R., Ling, N., Butcher, M.: Primary structure of somatostatin, a hypothalamic peptide that inhibits the secretion of pituitary growth hormone. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S.* 70 (1973), 684 - 688.
- 20 Burland, W.L., Mills, J.G.: Histamine, H_2 -receptor blockade and treatment of duodenal ulcer. In: *Gut Hormones*, S.R. Bloom (Hrsg.), S.638 - 651, Churchill Livingstone, Edinburgh, London, New York, 1978.
- 21 Cherrington, A.D., Chiasson, J.L., Liljenquist, J.E., Jennings, A.S., Keller, U., Lacy, W.W.: The role of insulin and glucagon in the regulation of basal glucose production in the postabsorptive dog. *J. Clin. Invest.* 58 (1976), 1407 - 1418.
- 22 Classen, M., Huber, M.: Somatostatin (SRIF) hemmt die Säuresekretion des menschlichen Magens. *Inn. Med.* 4 (1977), 262 - 266.

- 23 De Haas, H.: Persönliche Mitteilung, 1982.
- 24 Deutsche Gesellschaft für klinische Chemie: Optimierte Standard-Methoden. Z. klin. Chem. u. klin. Biochem. 8 (1970), 658; 10 (1972), 182.
- 25 Domschke, W., Lux, G., Domschke, S.: Gastric inhibitory action of H_2 -antagonists ranitidine and cimetidine. Lancet 1979/I, 320 - 329.
- 26 Domschke, W., Lux, G., Domschke, S., Demling, L.: New H_2 -receptor antagonist inhibits human gastric acid secretion more strongly than cimetidine. Gut 20 (1979), 450 - 451.
- 27 Dubois, M.: Immunoreactive somatostatin is present in discrete cells of the endocrine pancreas. Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. 72 (1975), 1340 - 1343.
- 28 Dudl, R.J., Lerner, R.L., Ensink, J.W., Williams, R.H.: The effect of secretin on pancreatic glucoregulatory hormones in man. Horm. Metab. Res. 5 (1973), 250 - 253.
- 29 Elder, J.B., Ganguli, P.C., Gillespie, I.E.: Cimetidine and gastric cancer. Lancet 1979/I, 1005 - 1006.
- 30 Feldman, M.: Comparison of acid secretion rates measured by gastric aspiration and by in vivo intragastric titration in healthy human subjects. Gastroenterology 76 (1979), 954 - 957.
- 31 Fordtran, J.S., Walsh, J.H.: Gastric acid secretion rate and buffer content of the stomach after eating. Results in normal subjects and in patients with duodenal ulcer. J. Clin. Invest. 52 (1973), 645 - 657.
- 32 Forell, M.M., Stahlheber, H., Lehnert, P., Londong, W., Teufel, H., Fritz, H., Roder, H.: Physiologie des exokrinen Pankreas. In: M.M. Forell (Hrsg.), Handbuch der inneren Medizin, Vol. 3, Teil 6, Pankreas, Springer-Verlag, Berlin - Heidelberg - New York (1976), 65 - 191.
- 33 Forster, A.B., Jarman, M., Manson, D.: Structure and reactivity of nitroso-cimetidin. Cancer Letters 9 (1980), 47 - 52.
- 34 Ganellin, C.R., Durant, G.I., Emmet, I.C.: Some chemical aspects of histamine H_2 -receptor antagonists. Fed. Proc. 35 (1976), 1924 - 1930.
- 35 Gedde-Dahl, D.: Serum gastrin response to food stimulation and gastric acid secretion in male patients with duodenal ulcer. Scand. J. Gastroent. 10 (1975), 187 - 191.

- 36 Gerich, J.E.: Metabolic effects of long term-somatostatin infusion in man. *Metabolism*, 25 (Suppl. 1) (1976), 1505 - 1507.
- 37 Grossman, M.I.: Abnormalities of acid secretion in patients with duodenal ulcer. *Gastroenterology* 75 (1979), 524 - 526.
- 38 Gutman, I., Bergmeyer, H.U.: Urea. S. 1791. In: H.U. Bergmeyer (Hrsg.): *Methods of enzymatic analysis*, 2nd English edition, Verlag Chemie Weinheim and Academic Press, Inc., New York, London.
- 39 Heinrich, H.C., Gabbe, E.E., Brüggeman, J., Icagić, F.: Enteropancreatic circulation of trypsin in man. *Klin. Wschr.*, 57 (1979), 1295 - 1297.
- 40 Henn, R.M., Selcon, S., Sturdevant, R.A.L., Isenberg, J.I., Grossman, M.I.: Experience with synthetic secretin in the treatment of duodenal ulcer. *Am. J. Dig. Dis.*, 21 (1976), 921 - 925.
- 41 Hentschel, E.: Histamin-H₂-Rezeptor-Antagonismus. In: *Ulkus Therapie*, A.L. Blum (Hrsg.), Springer Verlag (1978), 126 - 129.
- 42 Hökfelt, T., Elvin, L.G., Elde, R.: Occurrence of somatostatin-like immunoreactivity in some peripheral sympathetic noradrenergic neurons. *Proc. Natl. Sci. U. S.* (1977), 3587 - 3591.
- 43 Holtermüller, K.-H.: Therapieziele beim peptischen Ulkus. S. 514 - 532. In: *Ulkus Therapie*, A.L. Blum, J.R. Siewert (Hrsg.), Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, (1982).
- 44 Hoppe, B., Fritsch, W.P., Scholten, T., Rick, W., Stohmeyer, G.: Vergleich der stimulierenden Wirkung von natürlichem und synthetischem Sekretin auf die exokrine Sekretion des Pankreas. *Z. f. Gastroenterologie* 18 (1980), 625 - 632.
- 45 Isenberg, J.I., Walsh, J.H., Grossman, M.I.: Zollinger-Ellison-syndrome. *Gastroenterology* 65 (1973), 140 - 165.
- 46 Jakesz, R., Hofbauer, F., Lehr, L., Schiessel, R.: Wirkung von Calcitonin, Somatostatin und Cimetidin auf das Stressulcus der Ratte. *Helv. chir. Acta* 45 (1978) 111 - 113.
- 47 Jensen, D.E., Magee, P.N.: Methylation of DNA by Nitroso-cimetidine in vitro. *Cancer Research* 41 (1981), 230 - 236.

- 48 Kayasseh, L., Gyr, N., Stalder, G.A., Allgöwer, M.:
Konservative Therapie der akuten Ulkusblutung mit Somatostatin. Schweiz. med. Wschr. 108 (1978), 1083 - 1084.
- 49 Keller, U.: Somatostatin: Hormon des Nervensystems und des Gastrointestinaltraktes mit einer Vielzahl von Wirkungen. Therapeutische Rundschau, Revue therapeutique, Band 36, Heft 10 (1979), 873 - 881.
- 50 Keller, U., Samenbergh, G.E., Kayasseh, L., Gyr, K., Perruehoud, A.: Dosisabhängigkeit der Wirkung von Somatostatin auf die splanchnische Durchblutung beim Menschen. Schweiz. Med. Wschr. 109 (1979), 595 - 596.
- 51 Kett, K., Berstad, A., Aadland, E., Carlsen, E., Kruse-Jensen, A.: Clinical trial with ranitidine in duodenal ulcer patients. Preliminary results. In: Ranitidine. M. Classen, K. Schöfflin, S.J. Konturek (Hrsg.), (1980).
- 52 Koajarern, S., Feldman, M., Richardson, Ch.T., Brater, D.C.: Tiotidine- and cimetidine-kinetics and dynamics. Clin. Pharmacol. Ther. 29 (1981), 198 - 202.
- 53 Konturek, S.J., Biernat, J., Olesky, J.: Serum gastrin and gastric acid response to meals and various pH levels in man. Gut 15 (1974), 526 - 530.
- 54 Konturek, S.J., Olesky, J., Obtulowicz, W., Sito, E.: Inhibition of cholinergic, meal, pentagastrin and histamine induced gastric secretion by ranitidine. In: Ranitidine. M. Classen, K. Schöfflin, S.J. Konturek (Hrsg.) (1980).
- 55 Krejs, G.J., Orci, L., Conlon, J.M., Rovazzola, A.M., Davis, G.R., Raskin, P., Collins, S.M., Mc Carthy, D.M., Baetens, D., Rubenstein, A., Aldor, T.M., Unger, R.H.: Somatostatinoma syndrome: Biochemical, morphologic and clinical features. N. Engl. J. Med. 301 (1979), 285 - 292.
- 56 Kunze, E., Schauer, A., Eder, M., Seefeld, C.: Early sequential lesions during development of experimental gastric cancer with spezial reference to dysplasias. Cancer Research Clinical Oncology 95 (1979), 247 - 261.
- 57 Lankisch, P.G., Hoppe, B., Fritsch, W.P., Rick, W., Creutzfeld, W.: Wirkungsvergleich eines neuen synthetischen Sekretins auf die exokrine Pankreasfunktion des Menschen. Verh. dtsh. Ges. Inn. Med. 85 (1979), 581-585.

- 58 Londong, W., Londong, V., Precht, R., Eversman, T.: Vergleichende Untersuchungen der Pirenzepin- und Cimetidinwirkungen auf Pepton-stimulierte Säuresekretion und Serumgastrin des Menschen. In: Die Behandlung des Ulkus pepticum mit Pirenzepin. A. Blum, R. Hammer (Hrsg.), Demeter Verlag Gräfelfing (1979).
- 59 Londong, W., Londong, V., Hanssen, L.E., Schwanner, A.: Gastric effects and side effects of synthetic secretin in man. *Regulatory Peptides* 2 (1981), 231 - 244.
- 60 Londong, W.: Untersuchungen zur Gastrindiagnostik und zur Pharmakotherapie der peptischen Ulkuskrankheit. Habilitationsschrift zur Erlangung des Grades eines habilitierten Doktors der Medizin an der Ludwig-Maximilians-Universität München (1981).
- 61 Lowry, S.F., Burt, M.E., Brennan, M.F.: Glucose turnover and gluconeogenesis in a patient with somatostatinoma. *Surgery* 89 (1981), 309 - 313.
- 62 Marschner, I., Erhardt, F., Scriba, P.C.: Calculation of the radioimmunoassay standard curve by "spline funktion". In: Radioimmunoassay and related procedures in medicine. International Atomic Energy Agency, Wien (1974), 111 - 122.
- 63 Moritz, M., Finkelstein, G., Meskinpour, H., Fingerut, J., Lorber, S.H.: Effect of secretin and cholecystokinin on the transport of electrolyte and water in human jejunum. *Gastroenterology* 64 (1973), 76 - 80.
- 64 Mutt, V., Jorpes, J.E.: Secretin: Isolation and determination of structure. Abs. 2c - 1. Proc. of the Fourth International Symposium on the chemistry of Natural Products, Stockholm (1966).
- 65 Ondetti, M.A., Narayan, V.L., von Saltza, M., Sheehan, J.T., Sabo, E.F., Bodansky, M.: The synthesis of secretin. III. The fragment consideration approach. *J. Amer. Chem. Soc.* 90 (1968), 4711 - 4716.
- 66 Otte, M., Erhardt, F., Londong, W., Forell, M.M.: Immunoreactive trypsin - correlation studies to serum lipase, and to trypsin in duodenal juice. *Dan. Med. Bull.* 26 (1979), Suppl. 1, 28 (Abstr. 109).
- 67 Pansu, D., Bosshard, A., Dechelette, M.A., Vagne, M.: Effect of pentagastrin and cholecystokinin on intestinal water and sodium absorption in the rat, *Digestion*, 20 (1980), 201 - 206.

- 68 Parsons, M.E., Brunce, K.T., Blakemore, R.C., Rasmussen, A.C.: Pharmacological studies on the gastric antisecretory agent, pirenzepine. *Z. Gastroenterol.* 15 (1979).
- 69 Persijn, J.P., van der Slik, W.: *J. Clin. Chem. Clin. Biochem.* 14 (1976), 421.
- 70 Peterson, W.L.: Effect of an antacid regimen on the healing and pain of duodenal ulcer (DU). A cooperative study. *Gastroenterology* 72 (1977), 1112.
- 71 Phillip, J., Domschke, S., Domschke, W., Urbach, W., Reiss, M., Demling, L.: Inhibition by somatostatin of gastrin release and gastric acid responses to meal and to pentagastrin in man. *Scand. J. Gastroent.* 12 (1977), 261 - 265.
- 72 Piper, D.W., Fenton, B.H.: pH stability and activity curves of pepsin with special reference to clinical significance. *Gut* 6 (1965), 506 - 508.
- 73 Polak, J., Grimelius, L., Pearse, A.: Growth hormone release inhibiting hormone in gastrointestinal and pancreatic D-cells. *Lancet* I (1975), 1220 - 1222.
- 74 Pool, B.L., Eisenbrand, G., Schmährl, D.: Biological activity of nitrosated cimetidine. *Toxicology* 15 (1979), 69 - 72.
- 75 Randolph, W.C., Osborne, V.L., Walkenstein, S.S., Intoccia, A.P.: *J. Pharm. Sci.* 66 (1977), 1148.
- 76 Reed, P.I., Cassel, P.G., Walters, C.L.: Gastric cancer in patients who have taken cimetidine. *Lancet* I (1979), 1235.
- 77 Reed, P.I., Smight, P.L.C., Haimes, K., House, F.R.: Effect of cimetidine on gastric juice N-nitrosamine concentration. *Lancet* II (1981), 553 - 555.
- 78 Richardson, Ch.T., Feldman, M., Brater, C., Welborn, J.: Tiotidine, a new long-acting histamine H_2 -receptor antagonist: Comparison with cimetidine. *Gastroenterology* 80 (1981), 301 - 306.
- 79 Ruoff, H.J., Becker, M.: Histamine sensitive adenylat cyclase in human gastric mucosa: cellular localisation and interaction by PGE, somatostatin and secretin. 10th Meeting of the Europ. Histamine Research Society, Hannover (1981).
- 80 Sachs, G., Kasbekar, D.K., Berglinth, T.: The mechanism of action of pirenzepine on gastric secretion. *Z. Gastroenterol.* 15 (1979).

- 81 Sachs, L.: Angewandte Statistik. Statistische Methoden und ihre Anwendungen. 5. Auflage, Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York (1978).
- 82 Santeusanio, F., Faloona, G.R., Unger, R.H.: Glucagon-suppressing of secretin, Diabetes 20, Suppl. 1 (1971), 339.
- 83 Schmidt, T.F., Thews, G.: Einführung in die Physiologie des Menschen. 18. Auflage, Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York (1976), 617 - 625.
- 84 Schusdziarra, V., Harris, V., Unger, R.H.: Half-life somatostatin-like immunoreactivity in canine plasma. Endocrinology 104 (1979), 109 - 110.
- 85 Schwanner, A.: Eine randomisierte Magensekretionsstudie mit synthetischem Sekretin beim Menschen. Inaugural-Dissertation der Ludwig-Maximilians-Universität München (1982).
- 86 Schwartz, K.: Penetrierende Magen- und Jejunalgeschwüre. Beitr. Klin. Chir. 67 (1910), 96 - 128.
- 87 Shargel, L., Yu, A.: Applied biopharmaceutics and pharmacokinetics. New York: Appleton-Century Crofts (1980).
- 88 Sherwin, R.S., Tamborlane, W., Hendler, R., Sacca, L., de Fronzo, R.A., Felig, P.: Influence of glucagon replacement of the hyperglycemic and hyperketonemic response to prolonged somatostatin infusion in normal man. J. Clin. Endocrinol. Metab. 45 (1977), 1104 - 1107.
- 89 Sherwin, R.S., Hendler, S.R., Fronzo, R.A., Wahren, J., Felig, P.: Glucose homeostasis during prolonged suppression of insulin and glucagon secretion by somatostatin. Proc. Acad. Sci. USA 74 (1977), 348 - 352.
- 90 Somatostatin: Klinische und experimentelle Ergebnisse. Münstersche allgemein chirurgische Symposien, Mai 1981.
- 91 Spenny, J.G.: Physical chemical and technical limitations to intragastric titration. Gastroenterology 76 (1979), 1025 - 1034.
- 92 Stahlheber, H., Reiser, M., Lehnert, P., Forell, M.M., Bottermann, P., Jäger, E.: Die Wirkung von natürlichem und synthetischem Sekretin auf die Insulinsekretion. Klin. Wschr. 53 (1975), 339 - 341.
- 93 Stern, D.H., Walsh, J.H.: Gastrin release in postoperative ulcer patients: Evidence for release of duodenal gastrin. Gastroenterology 64 (1973), 363 - 369.

- 94 Stockrügger, R.W., Cotton, P.B., Eugenides, N., Bartholomew, B.A., Hill, M.J., Walters, C.L.: Intragastric nitrites, nitrosamines, and bacterial overgrowth during cimetidine treatment. *Gut* 23 (1982), 1048 - 1054.
- 95 Taylor, T.V., Lee, D., Howatson, A.G., Anderson, J., Macleod, I.B.: Gastric cancer and cimetidine. *Journal of the Royal College of Surgeons of Edinburgh* 26 (1981), 34 - 35.
- 96 Thompson, J.C., Reeder, D.D., Bunchman, H.D., Brandt, E.N.: Effect of secretin on circulating gastrin. *Ann. Surg.* 176 (1972), 384 - 392.
- 97 Vagne, M., Stening, G.F., Brooks, F.P., Grossman, M.I.: Synthetic secretin comparison with natural secretin for potency and spectrum of physiological actions. *Gastroenterology* 55 (1968), 260 - 267.
- 98 Wagner, P.K., Rothmund, M., Grönniger, J.: Sekretin versus Somatostatin bei akuter Blutung aus gastroduodenalen Ulcera und Erosionen, eine randomisierte Studie. *Klin. Wschr.* 61 (1983), 285 - 289.
- 99 Wahlefeld, A.W., Herz, G., Bernt, E.: *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* Vol. 29, Suppl. 126 (1972) Abstract 11.12.
- 100 Wahren, J., Felig, P.: Influence of somatostatin on carbohydrate disposal and absorption in diabetes mellitus. *Lancet* II (1976), 1213 - 1216.
- 101 Wahren, J., Efendic, S., Luft, R., Hagenfeld, L., Björkman, O., Felig, P.: Influence of somatostatin on splanchnic glucose metabolism in postabsorptive and 60-hour fasted humans. *J. Clin. Invest.* 59 (1977), 299 - 307.
- 102 Walker, C.O.: Chronic duodenal ulcer in gastrointestinal diseases. M.H. Sleisenger, J.S. Fordtran (Hrsg.) Philadelphia WB Saunders CO 1st Edition (1973), 665 - 691.
- 103 Walsh, J.H., Yalow, R.S., Berson, S.A.: The effect of atropine on plasma gastrin response to feeding. *Gastroenterology* 60 (1971), 16 - 21.
- 104 Walt, R.P., Male, P.J., Rawlings, J., Torrie, P., Hunt, R.H., Misiewicz, J.J., Milton-Thompson, G.J.: 24-hour intragastric acidity in duodenal ulcer patients on a new twice-daily H₂-receptor antagonist. *Gut* 20 (1979), 904 - 905.
- 105 Weber, H.: Micromethode zur Bestimmung der Pankreaslipase im Serum. *Dtsch. Med. Wschr.* 90 (1965), 1170 - 1174.

- 106 Weichselbaum, T.E.: An accurate and rapid method for the determination of proteins in small amounts of blood serum and plasma. Am. J. Clin. Pathol. 16 (1946), 40 - 49.
- 107 Woodings, E.P., Dixon, G.T., Harrison, C., Carey, P., Richards, D.A.: Ranitidine - a new H₂-receptor antagonist. Br. J. Pharmacol.(1980).
- 108 Zierden, K., Hengst, K., Wagner, H., Gerlach, U.: Inhibition of stress ulcer formation with somatostatin in rats. Res. Exp. Med. 168 (1976), 199 - 201.

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit gingen in folgende Veröffentlichungen ein:

1. Londong, W., Londong, V., Mühlbauer, R.: Inhibition of food-stimulated gastric acid secretion by ICI 125,211 - a dose-response study in man. *Europ. J. Clin. Invest.* 11 (1981), Abstr. 112.
2. Londong, W., Londong, V., Mühlbauer, R., König, A.: Comparative studies on gastric effects and side effects of secretin and somatostatin in man. *Gastroenterology* 80 (1981), 1215.
3. Londong, W., Londong, V., Mühlbauer, R., König, A.: Vergleichende Untersuchungen zur Wirkung von synthetischem Sekretin und Somatostatin beim Menschen. *Verh. dtsch. Ges. inn. Med.* 87 (1981), 623 - 625.
4. Londong, W., Londong, V., Mühlbauer, R., König, A.: Somatostatin and secretin - a randomised and double-blind comparison of gastric effects and side effects in man. *Second International Symposium on Somatostatin*, Athen 1981. Academic Press, London, New York, Toronto, Sydney, San Franzisko.
5. Londong, W., Londong, V., Mühlbauer, R., König, A.: Somatostatin and secretin - a randomised and double-blind comparison of gastric effects and side effects in man. *Scientific Meeting of the Gastroenterological Society of Australia*, Melbourne (1982).

Für die freundliche Überlassung des Themas danke ich Herrn Priv. Doz. Dr. med. W. Londong, dessen unermüdliche und großzügige Hilfestellungen wesentlich zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.

Der medizinisch-technischen Assistentin Frl. C. Ruthe danke ich für die hilfreiche Unterstützung während der Arbeiten zu dieser Dissertation.

Herrn Dr. med. A. König von der EDV-Abteilung der Medizinischen Klinik Innenstadt der Universität München danke ich für die ausführliche Beratung bei der statistischen Ausarbeitung des Zahlenmaterials und bei den zahlreichen mathematischen Berechnungen.

Frau F. Haag gilt mein Dank für die Herstellung der photographischen Abbildungen.

LEBENS LAUF

Am 13. Mai 1951 wurde ich als Sohn des Kraftfahrers Rudolf Mühlbauer und seiner Ehefrau Annemarie, geb. Behringer, in Burghausen geboren.

Hier besuchte ich von 1957 bis 1963 die Volksschule und von 1963 bis 1969 das mathematisch-naturwissenschaftliche Gymnasium. Von 1969 bis 1973 durchlief ich eine Ausbildung zum Meß- und Regelmechaniker bei der Wacker Chemie GmbH Burghausen. Nach dem gleichzeitigen Besuch der Berufsaufbauschule in Altötting von 1970 bis 1973 absolvierte ich von 1973 bis 1976 das Bayernkolleg in Augsburg, an dem ich die allgemeine Hochschulreife erwarb.

Seit dem 8. Aug. 1975 bin ich mit Elisabeth Mühlbauer, geb. Tscherednitschenko, verheiratet.

Das Studium der Humanmedizin nahm ich im Sommersemester 1977 auf. Die ärztliche Vorprüfung bestand ich im März 1979 und die drei Abschnitte der ärztlichen Prüfung im April 1980, im Sept. 1982 und im Okt. 1983. Die Approbation wurde mir im Nov. 1983 verliehen.

